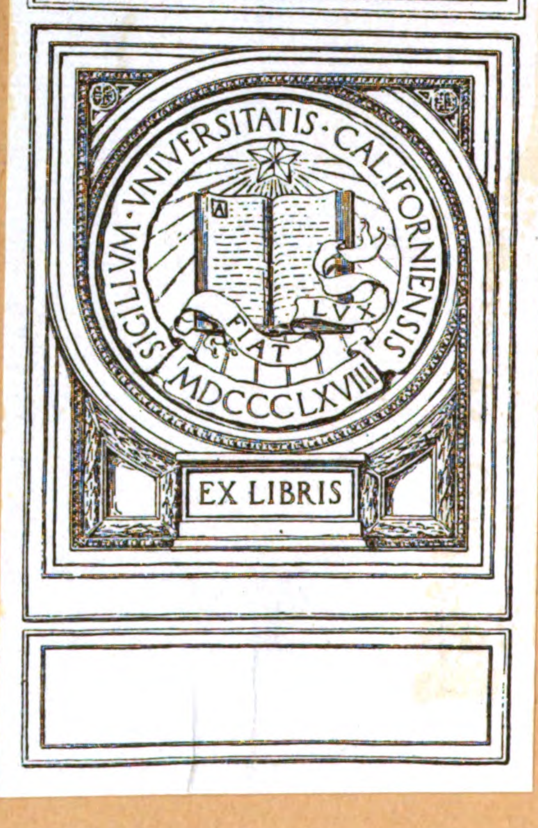

UC-NRLF
B 3 733 672


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

Annals
Paediatrici

JAHRBUCH

FÜR

KINDERHEILKUNDE

UND PHYSISCHE ERZIEHUNG

Herausgegeben von

J. v. BOKAY
BUDAPEST

A. CZERNY
BERLIN

E. FEER
ZÜRICH

E. MORO
HEIDELBERG

118., der dritten Folge 68. Band

Mit zahlreichen Abbildungen im Text und sieben, zum Teil farbigen Tafeln



BERLIN 1928
VERLAG VON S. KARGER
KARLSTRASSE 39

Pierersche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co., Altenburg (Thür.).



Inhalts-Verzeichnis.

Original-Arbeiten.

I.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Breslau
[Direktor: Professor Dr. *K. Stolte*].)

Das Krankheitsbild der Purpura fulminans.

Von

Dr. HANS KNAUER.

(Hierzu Tafel I—IV.)

Bunt und vielseitig wie die Ursachen der Purpuraerkrankungen sind auch ihre klinischen Erscheinungsformen. Von den kleinsten flohstichartigen Blutungen, die dem Träger kaum zum Bewußtsein gelangen, bis zu den riesenhaften Hämorrhagien, die das Leben der Befallenen aufs schwerste gefährden und sogar in kürzester Zeit — wie bei der Purpura fulminans — zum Tode führen können, finden sich sämtliche Übergänge. In dieses Vielerlei ein System zu bringen, machte die größten Schwierigkeiten, und so ist es nicht verwunderlich, daß auf dem Gebiete der Purpuraerkrankungen auch heute noch keine einheitliche Einteilung erzielt worden ist.

Der erste, der ein Krankheitsbild aus der Fülle der Purpuraerkrankungen herausarbeitete und klinisch ziemlich genau kennzeichnete, war *Werlhof*, der im Jahre 1775 den Begriff „morbus maculosus" prägte, eine Purpuraform, die heute nach dem ersten Autor als „Morbus maculosus Werlhof" bezeichnet wird. Wir wissen, daß es sich hierbei um eine durch Konstitutionsanomalie bedingte dauernde oder zeitweise auftretende Verminderung der Blutplättchen, eine Thrombopenie [*Frank*[1])] handelt. Die Prognose dieser Krankheit kann man — so unangenehm das Leiden auch für den Träger ist — im großen und ganzen als günstig bezeichnen, wenngleich *Glanzmann*[2]) andererseits auch annimmt, daß der chronisch intermittierende morbus maculosus mitunter in eine aplastische Anämie übergehen kann. Auch einige weitere hämorrhagische Diathesen können wir heute von dem Gros der Purpuraerkrankungen abtrennen; hier wäre in erster Linie das Krankheitsbild der

Hämophilie zu nennen. Bei der Hämophilie handelt es sich um eine ausgesprochen erbliche Konstitutionsanomalie, und zwar erkranken nur männliche Personen, während von den weiblichen Mitgliedern der Familie die Krankheit weiter vererbt wird. Nach den Arbeiten von *Sahli* u. a.[3]) soll die Ursache dieser Störung in einer abnorm geringen Produktion von Thrombokinase durch das Gefäßendothel liegen; nach neueren Anschauungen[4]) soll ein Überschuß von Antithrombin die Ursache der Blutungsbereitschaft darstellen. *Opitz* und *Zweig*[5]) führen die verzögerte Gerinnung auf ein erschwertes Freiwerden der Gerinnungsfermente zurück. *Reimold* und seine Mitarbeiter[6]) fanden in einem Fall erhöhten Na-Cl-Gehalt des Blutes und glauben, daß dieser möglicherweise die Ursache für das erschwerte Freiwerden der Thrombokinase ist; auch *Klinke*[7]) fand eine Veränderung des Mineralstoffwechsels bei Hämophilie.

Als weitere hämorrhagische Diathese muß heute aus der Reihe der Purpuraerkrankungen der Skorbut und die Möller-Barlowsche Erkrankung der kleinen Kinder ausscheiden. Daß es sich beim Skorbut nicht um eine Diathese im eigentlichen Sinne des Wortes handelt, erhellt aus der Tatsache, daß jeder Organismus durch die entsprechende Noxe (langdauernde avitaminotische Ernährung) in den gleichen Zustand gerät, und daß andererseits bei allen durch Zufuhr des fehlenden Vitamins wieder eine restitutio ad integrum eintritt. Daß sich ferner als Begleitsymptom schwerer Erkrankungen des Blutes und des Knochenmarkes (Anämie, maligne Tumoren) eine hämorrhagische Diathese einstellen kann, ist nicht verwunderlich.

Nach Abtrennung dieser Formen bleibt aber noch eine ganze Reihe von Krankheitsbildern übrig, deren Einteilung und Einordnung auch heute noch auf erhebliche Schwierigkeiten stößt: die Purpuraerkrankungen im eigentlichen Sinne des Wortes. Bekannt ist, daß sie gewöhnlich im Gefolge von Infektionskrankheiten auftreten; bekannt ist ferner, daß die verschiedenartigsten Infektionen das gleiche Krankheitsbild hervorrufen können. *Glanzmann*[8]) hat für diese Krankheitsformen den vielleicht etwas irreführenden Sammelbegriff „anaphylaktoide Purpura“ geprägt. *Pfaundler* und *von Seht*[9]) kommen auf Grund des großen Materials der Münchener Klinik zu dem Ergebnis, daß hierin zwei klinisch gänzlich verschiedene Krankheitstypen zusammengefaßt sind, und zwar die alte Schönlein-Henochsche Purpura abdominalis und eine klinisch ganz anders

geartete Gruppe, der die beiden Autoren den Namen „plurifokal-infektiöse Gruppe“ beilegten. Beim „Morbus Schönlein-Henoch“ handelt es sich nach *Frank*[10]) um eine hämorrhagische Kapillartoxikose, bei der erythematöse, urtikarielle oder papulöse Effloreszenzen nachträglich hämorrhagisch werden. Die Hauptsymptome dieser Erkrankung sind Hautblutungen, Gelenkerscheinungen, Darmkoliken, mitunter ist auch eine Beteiligung von Niere und Herz festzustellen; wegen der Gelenkerscheinungen bezeichnete sie *Henoch* mit dem Namen „Purpura rheumatica“. In die Gruppe plurifokal-infektiös“ wären die übrigen Purpuraformen einzureihen. Andere Autoren wie *Nägeli*[11]) verzichten überhaupt auf eine Gruppeneinteilung und reihen einfach die klinischen Krankheitsbilder der hämorrhagischen Diathesen zwanglos aneinander. Über die Ursachen der eigentlichen Purpuraerkrankungen (anaphylaktoide Purpura im Sinne von *Glanzmann*) wissen wir sehr wenig. Eine Störung in der Blutgerinnung oder Blutzusammensetzung besteht nicht; wohl allgemein wird neben anderen Störungen eine Gefäßschädigung angenommen [Angiopathie von *Frank*[12])]. Ohne eine gewisse Disposition des Befallenen wird man wohl nicht auskommen, da es doch nur verhältnismäßig wenige Individuen sind, die auf die gleiche Noxe mit einer Purpura reagieren, zumal sie mitunter gerade nach besonders leicht verlaufenden Infekten auftritt.

Zu dieser Fülle bunter Krankheitsbilder wurde bisher auch eine Purpuraform gerechnet, die von *Henoch*[13]) im Jahre 1887 zum ersten Male beobachtet wurde und der er, wegen ihres foudroyanten Verlaufes den Namen „Purpura fulminans“ beilegte. In seinem Lehrbuch schreibt er darüber folgendes: „All diese Fälle haben das Gemeinsame, daß Blutungen aus Schleimhäuten absolut fehlen, daß aber mit enormer Schnelligkeit ausgedehnte Ekchymosen zustande kommen, welche binnen wenigen Stunden ganze Extremitäten blau- und schwarzrot färben und eine derbe Blutinfiltration der Kutis darstellen. Auch zur Bildung blutig seröser Blasen auf der Haut kam es in zwei Fällen, niemals aber zur Gangrän, nicht einmal zu einem fötiden Geruch. Der Verlauf ist enorm schnell; kaum 24 Stunden vergingen von der Bildung der ersten Blutflecken an bis zum Tode; die längste Dauer betrug 4 Tage. Dabei fehlt jede Komplikation, und die Sektionen ergaben mit Ausnahme allgemeiner Anämie ein durchaus negatives Resultat, insbesondere keine Spur von embolischen oder thrombosierenden Prozessen. Ein Fall ent-

wickelte sich 2 Tage nach der vollständigen Krise einer Pneumonie, ein anderer 1½ Wochen nach einem ganz leichten Scharlach, für die beiden anderen Fälle fehlt jeder ätiologische Halt." Auch von anderen Autoren wird angegeben, daß die Purpura fulminans im Gefolge von Scharlach auftrat. Die bisher bekannten Fälle wurden im Jahre 1905 von *Risel*[14]) zusammengestellt, jedoch erscheint es mir fraglich, ob seine 12 Fälle alle ins Gebiet der Purpura fulminans zu rechnen sind; insbesondere dürfte der Fall von *Borgen*, bei dem im Blute Streptokokken gefunden wurden, kaum hierher gehören. Auch die in den Jahren 1915 und 1916 von *Gruber, Rößle, Pick, Glanzmann* u. a.[15]),[16]),[17]),[18]) beschriebenen Fälle, bei denen als Begleitsymptom einer Meningokokkensepsis schwerste Purpura fulminans (P. ful.) ähnliche Blutungen auftraten, werden wohl als nicht hierher gehörig ausgeschaltet werden müssen. Ob man den Fall von *Opitz*[19]) als P. ful. gelten lassen kann, möchte ich bezweifeln, da bei seinem Patienten als Begleitsymptom einer Diphtherie hochgradige Blutungen auch aus den sichtbaren Schleimhäuten erfolgten und da von ihm eine hochgradige Thrombopenie, verlängerte Blutungszeit und Irretraktilität festgestellt wurde; wir werden wohl hier eher an einen „symptomatischen Werlhof" denken müssen. Unser Wissen über das Krankheitsbild der P. ful. stützt sich daher auf die von *Risel* zusammengestellten Fälle, und war bisher noch reichlich unvollkommen. *Frank*[20]) urteilt über die P. ful. folgendermaßen: „Wir stehen hier noch ganz in der deskripten Phase; soviel ich sehe, ist ein klassischer Fall der Erkrankung nach den jetzt für die Beurteilung hämorrhagischer Diathesen gültigen Gesichtspunkten noch nicht untersucht worden. Leider ist auch die Deskription keine recht vollständige, so daß es schwierig ist, zu diesem Krankheitsbegriff Stellung zu nehmen, um so schwieriger, als ich selbst ein Beispiel dieser sehr seltenen Erkrankung aus eigener Anschauung bis jetzt nicht kennengelernt habe. Den Ausgangspunkt darf natürlich nicht, wie z. B. bei *Glanzmann*, dasjenige bilden, was der einzelne Autor sich unter fulminant verlaufender Purpura denkt, sondern dasjenige, was *Henoch* darunter verstanden wissen wollte." *Frank* nimmt an, daß neben einer Kapillartoxikose noch eine Thrombopenie die Ursache dieser schweren und bisher immer letal verlaufenen Krankheit darstelle.

Im Anfang dieses Jahres bekamen wir nun einen ziemlich eindeutigen (eindeutig im Sinne von *Henoch*) Fall von P. ful. in unsere Klinik, konnten ihn genauestens analysieren und

durch große Bluttransfusionen zur Heilung bringen. Die außerordentliche Seltenheit sowie die Tatsache, daß wir über die Beschaffenheit des Blutes bei dieser Erkrankung so gut wie nichts wissen, dürften es rechtfertigen, auf den Verlauf etwas näher einzugehen:

Es handelt sich um ein Mädchen, das vierte Kind gesunder, in ausgezeichneten sozialen Verhältnissen lebender Eltern. Die Eltern selbst sowie die drei Geschwister des Kindes sehen blühend aus, ein Anhaltspunkt für Tuberkulose oder Lues läßt sich nicht feststellen; Todesfälle oder Fehlgeburten sind nicht erfolgt. Über Blutungsneigung in der näheren und weiteren Verwandtschaft ist nicht das geringste bekannt. Unser Patient kam rechtzeitig zur Welt, war sehr kräftig, erhielt 3/4 Jahr nur Brust und gedieh dabei ausgezeichnet. Mit 4 Wochen überstand er Keuchhusten und anschließend leichten „Lungenkatarrh". Die Entwicklung der statischen und geistigen Funktionen erfolgte normal. Das Kind ist bis zur jetzigen Erkrankung stets gesund gewesen, insbesondere ist nie die geringste Blutungsneigung beobachtet worden. Anfang Januar 1927 bekam das 6jährige kräftige Mädchen Windpocken, die derart leicht verliefen, daß ein Arzt nicht hinzugezogen wurde. Das Kind blieb wegen dieser Erkrankung nur 5 Tage der Schule fern; am sechsten Tage war es noch munter, erbrach jedoch abends, am nächsten Morgen kam es weinend aus der Schule zurück und klagte über Schmerzen in den Beinen. Es wurde ins Bett gebracht und fühlte sich hierbei verhältnismäßig wohl; in der darauffolgenden Nacht, vom 12. zum 13. 1., traten einige rote Flecken an beiden Oberschenkeln auf, am Morgen wurde ein Arzt hinzugezogen, der das Kind sofort in die Universitäts-Hautklinik überwies. Fieber bestand nicht, Urin und Stuhl zeigten völlig normales Aussehen. Um 5 Uhr p. m. traf es in der Hautklinik ein; die Flecken hatten bei der Aufnahme die Größe eines 3—5-Markstückes, wuchsen jedoch in den nächsten 2 Stunden auf Handtellergröße an. Der Zustand verschlechterte sich zusehends, so daß um 7 Uhr mit der Diagnose P. ful. die Verlegung zu uns erfolgte. Das Kind machte bei der Aufnahme einen schwerkranken Eindruck, es sah blaß aus, der Puls war klein, wegen der starken Empfindlichkeit war es kaum möglich, das Mädchen, das vor Schmerzen dauernd schrie, zu berühren. Die Temperatur (rektal) betrug 37,6°, der Puls hatte 120 Schläge. Der Aufnahmestatus ergab folgendes Bild:

Körperlich ausgezeichnet entwickeltes Mädchen mit ziemlich blasser Farbe von Haut und Schleimhäuten. Am ganzen Körper finden sich in Eintrocknung begriffene Varizelleneffloreszenzen. An den sichtbaren Schleimhäuten sowie an der Haut des Kopfes, des Rumpfes und der Arme zeigen sich keinerlei Blutungen, dagegen weisen die unteren Extremitäten schwerste Veränderungen auf. Es besteht eine auffallend derbe Schwellung beider Oberschenkel, die links stärker als rechts ist; sie reicht links oben fast zur crista iliaca anterior superior, unten schneidet sie etwa zwei Querfinger oberhalb des Knies ab und reicht nach hinten bis in die poplitea. Am rechten Oberschenkel geht die Schwellung nicht ganz so weit nach oben und unten, die Innenseiten der Oberschenkel sind vorläufig nicht mitbeteiligt. Die derbe Schwellung reicht anscheinend weit in die Tiefe, ihre Berührung ruft außerordentliche Schmerzen hervor. An der Außenseite beider Oberschenkel auf dem Höhepunkt der Schwellung besteht eine tiefbläulich-schwarze Verfärbung,



die allseitig von einem 2—3 cm breiten bläulichroten Hof umgeben ist, der nach der Peripherie hin allmählich abblaßt. Die Durchmesser des schwarzen Zentrums betragen links 20 : 14 cm, rechts 11 : 7 cm; auch in der Inguinalgegend besteht beiderseits eine bis zwei Querfinger oberhalb des ligamentum Pupartii reichende, teigige, druckempfindliche Schwellung. Die Untersuchung der übrigen Körperorgane ergibt nichts besonders Auffallendes; über den Lungen ist überall vesikuläres Atemgeräusch zu hören, die Herzgrenzen sind normal, die Töne etwas leise, man kann die Leber zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpieren, die Milz ist nicht zu fühlen; im Abdomen sind keinerlei Resistenzen festzustellen. Die Axillar- und Okzipitaldrüsen sind leicht vergrößert, der Reflexbefund ist — von dem nicht mit Sicherheit auszulösenden Bauchdeckenreflexen abgesehen — normal. Die Untersuchung des Blutes am ersten Tage ergibt folgendes Bild: Hämoglobin nach *Sahli* 60%.

Erythrozyten 3,4 Millionen . }
Thrombozyten 196000. . . . } pro Kubikmillimeter.
Leukozyten 24000 . . . . . }

Differentialzählung: Neutrophile 94%, davon
segmentkernige 99%
Jugendformen 1%
Lymphozyten 5%
Monozyten 1%
Normoblasten 1 auf 100.

Die Blutungszeit ist nicht verlängert; die Blutung aus der Schnepperwunde steht nach 3 Minuten. Das Rumpel-Leedesche Phänomen ist nach 10 Minuten völlig negativ; der Sternumklopfversuch verläuft ebenfalls normal. Das durch Venenpunktion entnommene Blut zeigt in vitro nicht die geringste Gerinnungsneigung; auch nach 3 Tagen ist noch keine Spur von Gerinnung festzustellen. Zur weiteren Blutanalyse wird Blut mit (1 ccm einer 2,5%igen Natr.-citr.-Lösung auf 10) und ohne Zitratzusatz entnommen, gleichzeitig werden Blutkulturen angelegt, die jedoch steril bleiben. Die Untersuchung des Zitratblutes (nach *Gram* 21) ergibt eine enorme Verminderung des Fibrinogens auf etwa $^1/_{20}$ der Norm. Das rekalzinierte Plasma gerinnt kaum (das Gerinnsel ähnelt dem Spinnwebsgerinnsel im Liquor einer tuberkulösen Meningitis), die Wägung ergibt 0,015 Grammprozent statt 0,3 im normalen Blut. Der Zusatz von Normalserum und Na-Cl zu dem ohne Zitratzusatz entnommenen Blut fördert die Gerinnung nicht; da nach neueren Anschauungen auch den Lipoiden eine wichtige Rolle bei der Gerinnung zuzukommen scheint, wurde das am ersten Tage entnommene Serum — in diesem Falle wohl dem Plasma gleichzusetzen, da ja eine Gerinnung nicht erfolgt war — auf seinen Lipoidgehalt untersucht. Es zeigte sich ein völlig normaler Befund; es betrugen die

Phosphatide . . . . . . 239 mg-%
Cholesterin . . . . . . 149 mg-%
freie Fettsäuren . . . . 626 mg-%

Auf die Auswertung dieser Resultate werde ich noch an späterer Stelle einzugehen haben.

Kurz nach der Aufnahme in unsere Klinik scheidet das Kind aus dem Urogenitaltraktus sowie aus dem Mastdarm fast reines hellrotes Blut aus; der Allgemeinzustand verschlechtert sich zusehends. Das Kind erhält deshalb nach Prüfung der Moßschen Gruppenagglutination 10 ccm mütterlichen Zitrat-

bluts injiziert, und eine Stunde später erfolgt, da eine Reaktion nicht eingetreten war, eine weitere intravenöse Transfusion von 180 ccm Zitratblut; gleichzeitig werden 10 ccm Afenil sowie 2,5 ccm Klauden injiziert. Wegen der blutigen Diarrhöen erhält das Kind zweimal fünf Tropfen Tçt. opii, gegen die Schmerzen werden Veramon, Novalgin sowie 0,01 Morph. hydrochlor. verabfolgt. Der Allgemeinzustand hat sich bis zum nächsten Morgen noch erheblich verschlechtert; die Blutungen sind weiter fortgeschritten, die Oberschenkel, insbesondere der linke, sind unförmig geschwollen, auch die Innenseite der Oberschenkel ist heute an der Schwellung beteiligt, die hämorrhagischen Partien im Zentrum sind blauschwarz verfärbt. (Taf. I u. II, Abb. 1 u. 2.)

Das Kind hat bisher alle zugeführte Nahrung (es wurde wegen des Brechreizes nur eisgekühlte Flüssigkeit verabfolgt) fast quantitativ wieder erbrochen, im Mageninhalt sind keine Blutbeimischungen vorhanden. Eine Berührung der unteren Extremitäten ist wegen der fast unerträglichen Schmerzen nicht möglich, wegen der Dekubitusgefahr wird das Kind auf ein Wasserkissen gelagert. Das Blut weist auch heute eine normale Thrombozytenzahl auf (187000 pro cbmm). Das Rumpel-Leedesche Phänomen ist wiederum negativ, die Blutungszeit ist nicht verlängert. Am Vormittag erfolgt erneut eine intravenöse Injektion von 130 ccm mütterlichen Zitratblutes, gleichzeitig erhält das Kind 2,5 ccm Klauden. Am Nachmittag sind die Blutungen nicht weiter fortgeschritten, der Blutstatus ist durch die beiden Transfusionen auf 75% Hämoglobin und 4,5 Mill. Erythrozyten angestiegen, im Urin sind nur noch vereinzelte Erythrozyten vorhanden, eine Stuhlentleerung ist seit gestern abend nicht mehr erfolgt. Die Temperatur beträgt 38,5°. Am 15. 1. (zweiter Tag des Klinikaufenthaltes) fühlt sich das Kind bereits etwas wohler, das Fibrinogen ist heute wieder in normaler Menge im Blut vorhanden (0,27 g Prozent, auch der Kochsalzgehalt des Blutes ist normal 0,56 g-Prozent, das Kalzium ist bis auf 3,6 mg-Prozent vermindert). Am dritten Beobachtungstage ist eine weitere Besserung zu verzeichnen. Die Nahrungsaufnahme macht keine Schwierigkeiten mehr, es wird heute ein völlig normaler Stuhl entleert. Das durch Venenpunktion entnommene Blut ist nach 5 Minuten bereits völlig geronnen, es erfolgt eine gute Retraktion und Serumauspressung; zu bemerken wäre noch, daß heute im Zentrum der Blutungen eine Blasenbildung aufgetreten ist (Taf. III, Abb. 3). Nochmalige Transfusion von 128 ccm Zitratblut. In den folgenden Tagen werden die Schwellungen der Beine wieder stärker; die Unterschenkel fühlen sich anfangs kühl, später heiß an, es tritt eine erysipelatöse Rötung auf. Die Temperaturkurve steigt wieder an, jedoch bleiben erneute Blutkulturen bei 39,3° wiederum steril. Es konnte nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob die Schwellung nur durch das Erysipel (Sekundärinfektion von den offenen Blasen?) bedingt war; in Anbetracht des Beginnes ist es möglich, daß außerdem noch eine tiefsitzende Thrombose im Gebiet der Blutungen aufgetreten war. Da der Allgemeinzustand durch diese Komplikationen wiederum eine Verschlechterung erfahren hat, wird in der Zeit vom 22. bis 24. 1. erneut transfundiert, und zwar erhält das Kind in den drei Tagen insgesamt 250 ccm mütterlichen Zitratblutes zugeführt. In der Folgezeit ist eine langsam, aber konstant fortschreitende Besserung zu verzeichnen. Irgendwelche Blutungsneigung gelangt nicht mehr zur Beobachtung; das Blut zeigt hinfort stets normale Fibrinogen- und Kalziumwerte, die Thrombozytenzahl bleibt unverändert hoch, in vitro erfolgt stets eine prompte Gerinnung. Die Blutungen an den Oberschenkeln heilen unter Defektbildung ab (Taf. IV, Abb. 4).

Zu erwähnen wäre noch, daß im Beginn der dritten Krankheitswoche eine starke Venenzeichnung am Bauch auftrat; anscheinend hatte sich auch im Abdomen eine Thrombose ausgebildet; diese Venenzeichnung bildete sich im Laufe der folgenden Wochen wieder zurück. Die weitere Heilung verlief komplikationslos. Das Kind blühte auf, die Wunden an den Oberschenkeln waren bei der Entlassung am 4. 3. 1927 mit Narbenbildung abgeheilt. Eine nach 2 Monaten erfolgte Nachuntersuchung ergab völliges Wohlbefinden, wir konnten nicht mehr den geringsten Anhaltspunkt für eine hämorrhagische Diathese finden.

Ehe ich näher auf die Pathogenese dieser Krankheit eingehe, möchte ich begründen, weshalb wir uns in dem vorliegenden Falle zur Diagnose „Purpura fulminas" berechtigt glauben. Daß wir es mit einer außergewöhnlichen Purpuraform zu tun haben, geht wohl aus dem geschilderten klinischen Befund und Verlauf eindeutig hervor. Dem hervorragenden Blick eines so ausgezeichneten Pädiaters wie *Henoch* war es bereits vor 40 Jahren ohne weitere Blutanalysen möglich, festzustellen, daß es sich hier um eine besondere Erkrankung handelt. Stimmt nun der von uns beobachtete Fall völlig mit den von *Henoch* angegebenen Kriterien überein? Der Beginn ist absolut charakteristisch; im Anschluß an eine leichte Infektion — Varizellen sind bei den bisher in der Literatur beschriebenen Fällen nicht als „Vorkrankheit" beobachtet worden — erkrankt ein sonst völlig gesundes Kind mit rapide fortschreitenden, fast symmetrischen, riesenhaften Blutungen, die in Stunden ein äußerst schweres Krankheitsbild herbeiführen. Den weiteren Verlauf könnte ich nicht besser schildern, als wenn ich wörtlich die von *Henoch* gegebene Definition anführen würde; es wäre nur hinzuzufügen, daß in unserem Falle auf dem Höhepunkt der Erkrankung auch Blutungen aus dem Urogenitaltraktus und dem Mastdarm auftraten, während *Henoch* ausdrücklich angibt, daß Blutungen aus den Schleimhäuten bei der P. ful. von ihm nicht beobachtet wurden. Die sichtbaren Schleimhäute waren auch bei unserem Patienten völlig frei; zwingt uns nun das Auftreten der Blutungen aus Blase und Darm dazu, bei unserem Falle die Diagnose P. ful. abzulehnen? Es ist meines Erachtens nicht klar ersichtlich, weshalb bei einer derartig schweren Blutungsneigung ausgerechnet die Schleimhäute in jedem Falle freibleiben müssen. Die gleiche Noxe, die zu Blutungen in die Muskulatur und in die Haut führt, kann doch genau so gut Blutungen in die Schleimhäute hervorrufen. So finden wir denn auch bei dem von *Arctander*[22]) beschriebenen Falle Blutungen aus der Nase angegeben; in dem wohl bisher am besten beobachteten

*Risel*schen Falle wird in der Krankengeschichte angeführt, daß im Beginn Nasenbluten auftrat, und daß kurz ante exitum Blutungen unter die Schleimhaut des Mundes erfolgten; es scheint also, daß die Schleimhäute doch nicht immer verschont bleiben. Wissen wir denn überhaupt, ob in noch späteren Stadien bei den bisher bekannten Fällen nicht doch noch Blutungen aus den Schleimhäuten hinzugetreten wären, da ja sämtliche Fälle innerhalb kürzester Zeit ad exitum führten, während es uns gelang, durch die großen Bluttransfusionen den weiteren Verlauf und die schließlich einsetzende Heilung zu verfolgen. Abgesehen von der Tatsache, daß bereits in der Hautklinik von Geheimrat *Jadassohn* und von dem dort als Konsilarius hinzugezogenen Prof. *Frank* — der auf dem Gebiete der Blutkrankheiten wohl über einige Erfahrungen verfügen dürfte — übereinstimmend die Diagnose P. ful. gestellt wurde, eine Anschauung, der sich auch Prof. *Stolte* in unserer Klinik voll und ganz anschloß, bewies der weitere Verlauf und insbesondere die Blutanalyse, daß wir es hier mit einer besonderen Erkrankung zu tun haben. Wenn wir die bisher bekannten Blutungsübel mit den Symptomen der P. ful. vergleichen, so zeigt es sich, daß eine Einordnung in eine der bekannten Gruppen nicht möglich ist. Mit absoluter Sicherheit können wir einen Skorbut ausschließen; auch die bisherige Ansicht, daß es sich um eine *Werlhof*-ähnliche Erkrankung, eine Thrombopenie *(Frank)* handelt, kann nach unseren Untersuchungen abgelehnt werden. Das *Rumpel-Leede*sche Phänomen war absolut negativ, die Blutungszeit nicht verlängert, die Thrombozytenzahl entsprach stets völlig der Norm. Auch der mögliche Einwand einer Plättchenkrise — eine solche wird bei der *Werlhof*schen Krankheit ja manchmal beobachtet — kann zurückgewiesen werden, da die Plättchenzahlen auch normal waren, lange bevor der Höhepunkt der Blutung erreicht war; bei einer durchschnittlichen Thrombozytenzahl von 200 000 pro Kubikmillimeter und gleichzeitig völlig fehlender Gerinnung an die Möglichkeit einer Thrombasthenie zu denken, wäre absurd, da hierdurch die ganze Lehre von dem Wesen und Wirken der Thrombozyten hinfällig würde.

Wie steht es nun mit der bisherigen Einreihung der P. ful. in die große Gruppe der „anaphylaktoiden“ Purpura *(Glanzmann)*? Hiergegen spricht die Tatsache, daß wir bei dieser Gruppe stets normale Gerinnungsverhältnisse des Blutes finden, während bei der P. ful. das Ausbleiben jeglicher Gerinnung im

Vordergrunde der Erscheinungen steht. Auch wenn wir der Einteilung von *Pfaundler* und *von Seht* folgten, so würde sich das Krankheitsbild wegen des völligen Fehlens der extravaskulären Gerinnung weder in die Gruppe „plurifokal-infektiös“ noch in die Gruppe „Schönlein-Henoch“ einordnen lassen, da bei beiden ebenfalls eine völlig normale Gerinnung in vitro besteht. Es bleiben noch zwei Krankheitstypen übrig, und zwar das Bild der Hämophilie sowie die Pseudohämophilie. Gegen die Annahme einer Hämophilie spricht das Fehlen jeglicher Heredität; es handelt sich ferner um ein Mädchen, bei dem es nach der heutigen Ansicht eine Hämophilie nicht gibt, das Kind hat ferner früher niemals die geringste Blutungsneigung gezeigt. Außerdem gibt es bei der Hämophilie wohl nicht ein absolutes Fehlen der Gerinnung, insbesondere gilt es als charakteristisch, daß bei der Hämophilie die Gerinnungszeit im Blutungsstadium weniger verlängert ist, sogar völlig normal sein kann, während gerade im freien Intervall die enorme Verlängerung der Gerinnung zu beobachten ist. Gegen Hämophilie spricht ferner die enorme Verminderung des Fibrinogens, da in der Literatur hierbei übereinstimmend ein normaler Fibrinogengehalt des Blutes angegeben wird. Es bleibt also per exclusionem nur eine Purpuraform übrig, in die sich unser Fall einreihen läßt; dieses ist die von *Opitz*[23]) als Pseudohämophilie bezeichnete Afibrinogenämie. In der Literatur sind bisher 3 Fälle dieser Erkrankung bekannt geworden. Der erste wurde von *Rabe* und *Salomon*[24]) beschrieben; sie sprachen ihn als Faserstoffmangel bei Hämophilie an. Eine eingehende Studie über die Pseudohämophilie stammt von *Opitz* und *Frei*[23]). Es handelt sich bei ihrem Falle um ein 8½ Monate altes Kind, das schon in den ersten Lebenswochen Zeichen von Blutungsneigung aufwies; es kam innerhalb kürzester Zeit an einer profusen Blutung ad exitum. Durch die *Opitz*schen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß die Ungerinnbarkeit des Blutes auf einem fast völligen Fehlen des Fibrinogens beruhte. Der dritte Fall von Afibrinogenämie wurde von *Opitz* gemeinsam mit *Silberberg*[25]) veröffentlicht; hierbei war die Afibrinogenämie durch eine ausgedehnte hepatolienale Tuberkulose bedingt, gleichzeitig bestand eine abnorme Gefäßzerreißlichkeit. Was unseren Fall von diesen drei Beobachtungen unterscheidet, ist die Tatsache, daß das Fibrinogen nur vorübergehend im Blute vermindert war. Zur restlosen Klärung der Pathogenese der P. ful. wird es notwendig sein, nochmals eingehend zu prüfen, ob außer der Fibrinogenvermin-

derung nicht noch anderen Faktoren ein Anteil am Auftreten dieser riesenhaften Blutungen zukam. Blutungen können auftreten:

1. durch Veränderungen der Gefäße,

2. durch Veränderungen der Blutzusammensetzung, und zwar:

a) der zytologischen (Thrombopenie),

b) der chemischen bzw. serologischen.

Fanden sich nun in unserem Falle Merkmale, die auf eine Veränderung der Gefäßwand Rückschlüsse erlauben? Ein Anhalt für eine abnorme Zerreißlichkeit der Gefäße ließ sich durch die entsprechenden Untersuchungen nicht erbringen; sowohl das *Rumpel-Leede*sche Phänomen wie der Sternumklopfversuch waren völlig negativ; die durch einen *Franke*schen Schnepper gesetzte Wunde hörte nach kurzer Zeit zu bluten auf, nach den vielfachen Venenpunktionen wurde nicht die geringste Nachblutung beobachtet. Und doch glaube ich, daß wir auch bei unserem Falle ohne die Annahme einer Gefäßschädigung nicht werden auskommen können. Wird doch von den meisten Autoren — insbesondere von *Frank* — stets darauf hingewiesen, daß wir auch bei den Purpuraformen, die durch zytologische Veränderungen bedingt sind, um die Annahme einer Gefäßschädigung nicht herumkommen. Es wäre ja sonst nicht zu verstehen, weshalb z. B. bei der Hämophilie im anfallsfreien Intervall, trotz starker Verzögerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, keine Hämorrhagien auftreten; interessant sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen von *Reimold-Stöber* und *Klinke*[7]), die im blutungsfreien Intervall eine Erhöhung des Na-Cl-Spiegels im Blut fanden, während im Blutungsstadium der Na-Cl-Gehalt sich zur Norm hin änderte; sie konnten kapillarmikroskopisch die Tatsache einer Gefäßwandschädigung bestätigen. Es ist ja auch sehr gut verständlich, daß die gleiche Noxe, die in unserem Falle den Fibrinmangel bedingte — wir glauben, daß es sich um eine reine Toxinwirkung handelte, da die mehrfachen Blutkulturen keinen Anhalt für eine Sepsis ergaben —, auch die Gefäße in gleichem Maße in Mitleidenschaft zog. Daß bei Gefäßerkrankungen eine unserem Falle fast analoge Krankheitsform sich ausbilden kann, beweist eine Abhandlung von *Ferdinand Freund*[26]). Er beobachtete bei Periarteriitis nodosa riesenhafte Blutungen in die Muskulatur und Haut, die unter Nekrosebildung langsam abheilten, und bezeichnete dieses Krankheits-

bild wegen des foudroyanten Verlaufes mit dem zweifellos sehr treffenden Namen „Apolexia cutanea".

Gehen wir nun zu der Hauptveränderung des Organismus, in unserem Falle zu der Blutzusammensetzung über, so müssen wir feststellen, daß die korpuskulären Elemente wenig oder gar nicht verändert waren. Die Verminderung des Hämoglobins und der Erythrozytenmenge wird man wohl zweifellos auf die Blutung in die Muskulatur beziehen müssen, da das Kind in den Tagen vorher blühend und rosig ausgesehen haben soll; die Thrombozytenzahlen waren trotz des Blutverlustes normal. Der Grund für die Leukozytenvermehrung — insbesondere die ausgesprochen neutrophile Leukozytose — dürfte in der Wirkung der Toxine auf das Knochenmark zu suchen sein.

Da nun die zytologische Untersuchung keinen Anhalt für die Störung ergeben hatte, war den weiteren Untersuchungen der Weg gewiesen, die Störung mußte in einer Veränderung der chemischen bzw. der serologischen Zusammensetzung zu suchen sein. Daß diese Anomalie eine besonders schwere sein mußte, bewies das völlige Fehlen der extravasalen Gerinnung, ein Vorkommnis, das bisher eigentlich nur bei der Afibrinogenämie beobachtet worden ist. Da wir es in Anbetracht des schwerkranken Zustandes nicht wagten, eine übermäßig große Menge von Blut zu entnehmen, ist es verständlich, daß wir nicht — wie z. B. *Opitz* bei seinem ad exitum gekommenen Falle von Afibrinogenämie — sämtliche in Betracht kommenden Versuche anstellen konnten. Jedoch ist der Ausfall der angestellten Untersuchungen derart eindeutig, daß wir meines Erachtens mit Sicherheit feststellen konnten, an welcher Stelle die Störung im Gerinnungsvorgang ansetzte. Es würde zu weit führen, zur Erklärung der Gerinnung hier alle Theorien darüber zu erörtern, da jede Richtung heute ihre Anhänger besitzt. Neben der alten Fermenttheorie von *Schmidt* und *Morawitz*[27]), [28]) steht die kolloidchemische von *Nolf*[29]), sowie die rein chemische von *Herzfeld* und *Klinger*[30]). Zum besseren Verständnis sei an dieser Stelle das Gerinnungsschema von *Bordet* angeführt[31]).

Plasma

Fibrinogen | Proserozym (wird durch Kalzium und Kontakt mit rauhen Flächen verwandelt in Serozym) (Thrombogen-Morawitz)

Zellen

(Blutplättchen)
Zytozym (Thrombokinase Morawitz)
(befreit durch Zelladhäsion an rauhen Flächen)

Vereinigung von Serozym und Zytozym ergibt
Thrombin

Fibrinogen ——————→ **Fibrin** ←—————— Thrombin

Können wir nun durch unsere Untersuchungen den Beweis erbringen, daß bei den übrigen Gerinnungsfaktoren keine Störung vorlag? Betrachten wir zunächst das Verhalten des Zytozyms bei unserem Falle. Durch die Untersuchungen von *Alexander Schmidt* wurde festgestellt, daß es durch Alkoholextraktion aus dem Gewebe gewonnen werden kann. *Himmelstjerna, Nauk, Wooldridge, Zunz-La Barre, Stuber* u. a.[32–36]) fanden, daß es ein Lipoid, und zwar ein Phosphatid ist, das als zymoplastische Substanz das Fibrinferment aktiviert. Dieser Faktor ist ein unerläßlicher Bestandteil jeder Gerinnung und dürfte — nach Ansicht von *Szenes*[37]) — identisch mit der Thrombokinase von *Morawitz* und dem Gewebsfibrinogen von *Howell* sein. Fehlen der Phosphatide bewirkt Ungerinnbarkeit, ein Überschuß hemmt die Gerinnung wiederum. Durch die bei unserm Fall vorgenommene Lipoiduntersuchung konnte festgestellt werden, daß die Phosphatide in normaler Menge im Blut enthalten waren. Auch die Tatsache, daß auf Zusatz von Normalserum, das ebenfalls reichlich Lipoide enthielt, keine Gerinnung eintrat, beweist uns, daß eine Störung an dieser Stelle nicht vorlag.

Der Kalziumgehalt des Blutes wurde im Blutungsstadium nicht bestimmt; doch glaube ich ebenfalls durch die angestellten Untersuchungen bewiesen zu haben, daß wir auch hier eine Störung nicht annehmen können. Denn sonst hätte unbedingt durch den Zusatz von 1 ccm Normalserum zu 1 ccm Patientenblut eine Gerinnung eintreten müssen, da die in dem Normalserum vorhandene Kalkmenge mehr als ausreichend zu einem normalen Gerinnungsvorgang war. Für die vorübergehende Kalziumverminderung am dritten Beobachtungstage (Gerinnungsstadium) eine Erklärung zu geben, ist noch nicht möglich, zumal in der Folgezeit der Kalziumgehalt des Blutes stets normal war.

Noch ein dritter Punkt bedarf der Klärung, und zwar das Verhalten des Serozyms. Nach Untersuchungen *Stubers* ist es im Serum enorm haltbar, es wirkt auch noch in altem und zersetztem Blut; in die gleiche Richtung weisen Untersuchungen von *Wöhlisch*[38]), der die gerinnungsbeschleunigende Wirkung von Normalserum durch den Überschuß an Serozym erklärte. In wie reichlichem Maße sowohl Serozym und Zytozym im Normalblut vorhanden sind, geht aus experimentellen Untersuchungen von *Ceruti*[39]) hervor. Nach seinen Arbeiten genügt die in 0,5 ccm Blut enthaltene Zytozymmenge und das in

12,5 ccm Blut enthaltene Serozym, um das Gesamtblut eines erwachsenen Menschen zur Gerinnung zu bringen. Es hätte demnach in unserem Falle, selbst beim Fehlen jeglichen Serozyms, die in 1 ccm Normalserum zugeführte Menge genügen müssen, um eine normale Gerinnung zu erzeugen. Wir können nach alledem wohl mit ziemlicher Bestimmtheit annehmen, daß es einzig und allein der Fibrinogenmangel war, der bei unserm Patienten eine Gerinnung in vitro verhinderte.

Einige Punkte erfordern jedoch noch einer Erörterung; in erster Linie ist es zweifellos von großem Interesse, daß vorübergehend eine hochgradige Fibrinogenverminderung auftreten kann. Diese Beobachtung wurde meines Wissens bisher noch nie gemacht. Es liegt mir völlig fern, an dieser Stelle die noch ungeklärte Frage der Fibrinogenbildung aufzurollen, die von den meisten Autoren in die Leber verlegt wird. Für eine nach dieser Richtung verlaufende Störung hatten wir nicht den geringsten Anhaltspunkt; die 4 Wochen nach dem Erkrankungsbeginn vorgenommene Zuckerbelastung ergab einen normalen Verlauf der Blutzuckerkurve. Wir werden deshalb wohl annehmen müssen, daß die Toxinwirkung schockartig eine „Fibrinogensperre" (durch Schädigung des retikulo-endothelialen Systems?) hervorrief, ohne uns jedoch damit auf ein bestimmtes Körperorgan festlegen zu wollen. Professor *Stolte* nahm ursprünglich an, daß die Fibrinogenverminderung durch das primäre Auftreten intravasaler Gerinnungsvorgänge in den geschädigten Gefäßen bedingt sein könne. Wenn man jedoch damit die bisherigen Sektionsprotokolle bei P. ful. vergleicht, in denen übereinstimmend das Fehlen jeglicher Gefäßwandschädigung und Gerinnungsvorgänge angegeben wird, so ist es wohl auch in unserem Falle nicht sehr wahrscheinlich, daß die Fibrinogenverminderung hierdurch bedingt war. Noch ein zweiter Punkt bedarf der Besprechung, ein Punkt, der bisher von keinem Autor [*Frank, Werner Schulz*[40]] berücksichtigt wurde, das ist die Tatsache der normalen Blutungszeit bei der P. ful. Auch *Risel* hebt in seiner Arbeit ausdrücklich hervor, daß der zur Blutuntersuchung angelegte Ohrläppchenschnitt nicht besonders blutete. Schon diese Feststellung allein spricht meines Erachtens gegen die bisherige Annahme einer Thrombopenie. Daß bei hochgradigem Fibrinogenmangel eine normale Blutungszeit bestehen kann, ist bisher noch nie beobachtet worden. *Opitz-Frei*, sowie *Rabe-Salomon* berichten bei ihren Fällen über eine stark verlängerte Blutungszeit aus Schnittwunden. Nun sind

aber Blutungsdauer und Gerinnungszeit in vitro zwei recht differente Symptome. Schon *Aschoff*[41]) vertrat die Anschauung, daß ein primärer Wundverschluß ohne Fibrinbildung durch Plättchenthromben erfolgen kann; *Frank* nimmt an, daß unabhängig von dem Gerinnungsvorgang die sich bildenden Plättchenaggregate im Verein mit der Kontraktilität der Kapillarwände genügen, um kleinste Läsionen zu verschließen. Auf diese Weise muß man wohl auch bei unserem Patienten die normale Blutungszeit erklären. Vielleicht lag in den bisher beobachteten Fällen von Afibrinogenämie — bei unserem Patienten handelte es sich ja auch nur um eine vorübergehende hochgradige Fibrinogenopenie — noch eine tieferliegende Störung vor. Experimentelle Untersuchungen hierüber werden uns nur schwer Aufschluß geben können. Daß wir einen Organismus durch Vergiftung, z. B. mit Chloroform oder Phosphor, fibrinfrei machen können, ist bekannt; auch in diesen Fällen findet sich eine stark verlängerte Blutungszeit; es läßt sich aber gar nicht übersehen, inwieweit wir durch eine derartige Vergiftung den Gesamtorganismus schädigen; wir wissen ja auch gar nicht, ob die Fibrinogenverminderung die einzige Folge ist, und es erscheint mir deshalb fraglich, ob man in diesen Fällen die verlängerte Blutungszeit einzig und allein auf die Fibrinogenverminderung beziehen muß.

Zusammenfassung.

Beobachtung eines Falles von Purpura fulminans bei einem 6jährigen, völlig gesunden Mädchen im Anschluß an leichte Varizellen. Die hochgradigen Blutungen finden in einer enormen Fibrinogenverminderung ihre Erklärung; völlig fehlende Gerinnung in vitro bei normaler Blutungszeit; keine Thrombopenie. Heilung durch mehrfache große Bluttransfusionen.

Literaturverzeichnis.

1) *Frank*, Berl. klin. Wschr. 1915. — 2) *Glanzmann*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 83. — 3) *Sahli*, Ztschr. f. klin. Med. 1905. Bd. 56. — 4) *Falkenhausen*, und *Fuchs*, 39. Kongr. f. inn. Med. 1927. — 5) *Opitz* und *Zweig*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 107. — 6) *Reimold-Stöber-Klinke*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 114. — 7) *Klinke*. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 107. — 8) *Glanzmann*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 83. S. 271. 379. — 9) *Pfaundler* und *v. Seht*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 19. H. 5/6. — 10) *Frank*, Die hämorrhagischen Diathesen. 1926. Enzykl. d. klin. Med. Bd. 2. — 11) *Naegeli*, Blutkrankheiten. 1923. — 12) *Frank*, Die hämorrhagischen Diathesen. 1926. Enzykl. d. klin. Med. Bd. 2. — 13) *Henoch*, Kinderkrankheiten. 1897.. — 14) *Risel*, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 58. S. 163. —

[15]) *Gruber*, M. m. Wschr. 1915. S. 787 u. 1014. — [16]) *Rößle*, M. m. Wschr. 1916. Nr. 18. — [17]) *Pick*, D. m. Wschr. 1916. Nr. 33. — [18]) *Glanzmann*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 83. — [19]) *Opitz*, Fortschr. d. M. 1922. Nr. 26. — [20]) *Frank*, Die hämorrhagischen Diathesen. 1926. Enzykl. d. klin. Med. Bd. 2. — [21]) *Gram*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84. S. 637. — [22]) *Arclander*, zit. nach *Risel*. — [23]) *Opitz* und *Magda Frei*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 94. S. 374. — [24]) *Rabe* und *Salomon*, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 132. — [25]) *Opitz* und *Silberberg*, Klin. Wschr. Jahrg. 3. Nr. 32. — [26]) *Freund, Ferdinand*, Arch. f. Derm. u. Syph. 1926. Bd. 152. — [27]) *Schmidt, A.*, zit. nach *Naegeli*. S. 70. — [28]) *Morawitz*, zit. nach *Naegeli*. S. 70. — [29]) *Nolf*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 10. — [30]) *Herzfeld* und *Klinger*, Biol. Ztschr. Bd. 71, 75 u. 82. — [31]) *Bordet*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83. Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 34. S. 561. — [32]) *Himmelstjerna*, zit. nach *Szenes*. — [33]) *Nauck*, zit. nach *Szenes*. — [34]) *Wooldridge*, zit. nach *Szenes*. — [35]) *Zunz-La Barre*, Cpt. rend. de la soc. de biol. Bd. 85. — [36]) *Stuber*, Biochem. Ztschr. Bd. 134 u. 157. — [37]) *Szenes*, Ztschr. f. exper. Med. Bd. 33. — [38]) *Wöhlisch*, Ztschr. f. exper. Med. Bd. 27. S. 83. — [39]) *Ceruti*, *ref.* Berichte über Physiologie. Bd. 10. S. 247. — [40]) *Schultz, Werner*, Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 16. — [41]) Zit. nach *Opitz*, Hämophilie, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 29.



Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3



Abb. 4

Knauer

Verlag von S. Karger in Berlin NW 6

II.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Berlin.)

Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen beim Säugling.

Zehnte Mitteilung.

Das Säure-Basengleichgewicht im Blute bei akut fieberhaften Infekten.

Von

Prof. ER. SCHIFF, Dr. W. BAYER und Dr. S. KARELITZ (Newyork).

Unsere früheren Untersuchungen sprechen dafür, daß der Stoffwechsel bei der experimentell erzeugten Exsikkose eine azidotische Richtung aufweist. Dies ist auch dann der Fall, wenn die Exsikkose bei eiweißfreier Nahrung herbeigeführt wird. Ein bemerkenswertes Verhalten zeigt die Alkalireserve des Blutes in den Fällen, bei welchen die Exsikkose eine gesteigerte Körpertemperatur zur Folge hat. — Vergleichen wir diese Fälle mit jenen, bei welchen die Temperatursteigerung ausblieb, so ergibt sich folgendes:

CO_2 vol. %.[1])

	W. Sch., 9 Mon.		J. B., 5 Mon.		A. U., 2½ Mon.		I. F., 9 Mon.		K. L., 12 Mon.		H. H., 9 Mon.	
	Vor-	Haupt-	Vor-	Haupt-	Vor-	Haupt-	Vor-	Haupt-	Vor-	Haupt-	Vor-	Haupt-
	periode		periode		periode		periode		periode		periode	
Gesteigerte Körpertemperatur. . .	40	36	38	38	30	32	54	36	56	52	40	38
	A. Sch., 4 Mon.		A. L., 4 Mon.		C. K., 4 Mon.		H. R., 5 Mon.		A. G., 8 Mon.			
Normale Körpertemperatur	36	30	60	48	40	32	42	38	38	28		

Wir sehen also, daß von den fiebernden Kindern die Alkalireserve nur in zwei Fällen abnahm, während bei denen, die

[1]) *Schiff, Eliasberg, Bayer*, Jahrb. f. Kinderh. *106*. 264. 1925.

trotz der Exsikkose keine Temperatursteigerung bekamen, sie bei allen untersuchten Kindern erniedrigt gefunden wurde. —

Bereits diese wenigen Beobachtungen haben die Vermutung aufkommen lassen, daß durch die gesteigerte Körpertemperatur die durch die Exsikkose bedingte azidotische Stoffwechselrichtung zurückgedrängt wird. Die erste Frage, die wir beantworten wollten, war die, ob hinsichtlich der Beeinflussung der Stoffwechselrichtung zwischen infektiösem und nichtinfektiösem Fieber Unterschiede bestehen. —

Um ein entsprechendes Vergleichsmaterial zu haben, untersuchten wir zunächst das Säure-Basengleichgewicht des Blutes von an akut fieberhaften Infekten leidenden Säuglingen. Die meisten dieser Kinder litten an Bronchopneumonien. —

Untersuchungen über die Stoffwechselrichtung bei akut fieberhaften Zuständen liegen bereits in größerer Zahl vor. Die Ergebnisse dieser Versuche sind aber nicht eindeutig. Dies ist auch verständlich, weil je nach dem Stande der Kenntnisse über die Azidoselehre und der methodischen Möglichkeiten die Untersuchungsresultate verschieden gedeutet wurden. —

Schon in der älteren Literatur finden wir wiederholt die These ausgesprochen, daß Fiebertemperaturen mit einer Azidose einhergehen. — Man kam zu dieser Ansicht, als man fand, daß bei gesteigerter Körpertemperatur die titrierbare Alkalinität des Blutes herabgesetzt ist und andere Forscher den fast gleichbedeutenden Befund, die Abnahme des Kohlensäuregehaltes im Blute erhoben (*Pflüger, Senator, Geppert, Minkowsky, Fr. Kraus* u. a.). — Gegen die Richtigkeit der Beobachtungen ist kein Einwand zu machen; die Deutung der Befunde ist aber nach unseren jetzigen Kenntnissen nicht ohne weiteres zulässig. Wir wissen nämlich in erster Linie durch die Beobachtungen von *van Slyke*, daß die Abnahme der Alkalireserve eine Azidose zwar anzeigen kann, für diese aber nicht unbedingt beweisend ist. Es sei nur an die Atmungstetanie erinnert, bei welcher trotz erheblicher Herabsetzung der Alkalireserve des Blutes eine Alkalose besteht.

Eine Stütze schien die These, daß bei gesteigerter Körpertemperatur eine azidotische Stoffwechselrichtung vorliegt, durch die Beobachtung erhalten zu haben, daß bei fiebernden Patienten im Urin oft Ketonkörper nachzuweisen sind. Schon 1889 hat *Schrack*[1]) berichtet, daß bei an akut fieberhaften Infekten leidenden Kindern der Urin wie auch die Ausatmungsluft oft

[1]) Zit. nach *L. F. Meyer*.



Azeton enthält. *Holt*[1]) sah bei Pneumonien in 70% der Fälle Azetonurie, ebenso häufig fand sie *L. F. Meyer* bei Diphtherie und Scharlach. *L. F. Meyer,* der über diesen Gegenstand eingehende Untersuchungen ausgeführt hat, fand, daß für die Ketonurie weder die Höhe der Temperatur, noch die Schwere der Erkrankung von ausschlaggebender Bedeutung ist und glaubte, daß die Ausscheidung der Ketonkörper im Fieber durch die mangelhafte Nahrungsaufnahme, also durch Inanition bedingt ist. — Allerdings lehnen *Veeder* und *Johnston,* die die Befunde *L. F. Meyers* sonst bestätigen, die Inanition als Ursache der Ketonurie bei Kindern mit akut fieberhaften Infekten ab. — Nach *F. v. Müller* tritt die febrile Azetonurie bei Kindern viel stärker hervor als bei Erwachsenen. Schon bei kurzdauernden fieberhaften Erkrankungen ist bei Kindern der Azetongeruch der Ausatmungsluft zu erkennen. „Diese Neigung zur Azidose muß eine besondere Eigentümlichkeit des Kindes sein." Auch diese Beobachtungen sind richtig, nur darf Ketose und Azidose nicht identifiziert werden. — *Haldane* zeigt nämlich, daß nach Zufuhr von reichlichen Mengen Natriumbicarbonicum sowohl beim Menschen wie beim Tier eine Ketonurie auftritt. *Booher* und *Killian* sahen bei alkalotischen Zuständen (heftiges Erbrechen, Alkalitherapie) Ketonurie. *Porges* und *Lipschütz* fanden bei Erwachsenen nach Bikarbonatzufuhr die Hungerketonurie beschleunigt in Erscheinung treten, ein Befund, der beim Säugling von *Beumer* und *Soecknick* bestätigt wurde. Die Steigerung der Ketonurie nach Bikarbonatzufuhr wurde bereits von *Magnus Levy* bei Diabetikern beobachtet. Wir fanden, daß Bikarbonatzufuhr beim hungernden Säugling die Ketose verstärkt und die Insulinwirkung abschwächt bzw. aufhebt. Wir sehen also, daß die Ketose an und für sich über die Stoffwechselrichtung nichts zu besagen braucht. Sie ist nur, wie wir stets betont haben, ein Zeichen gestörter Kohlenhydratverwertung im Organismus.

Kurz zusammenfassend ergibt sich somit, daß die Abnahme der titrierbaren Alkalinität des Blutes, der Alkalireserve, ferner der häufige Befund einer Ketonurie im akut fieberhaften Infekt noch nichts festlegt, um die Schlußfolgerung, daß im Fieber eine Azidose besteht, zu rechtfertigen.

In neuerer Zeit sind es vorwiegend amerikanische Forscher gewesen, die mit moderner Methodik dieses Problem bearbeitet

---

[1]) Zit. nach *L. F. Meyer.*

haben. *Haachen, Isaacs* und *Köhler* haben zwar die erniedrigte CO_2-Spannung im Blute bei akut fieberhaften Erkrankungen bestätigt; erblicken darin aber im Gegensatz zu den früheren Forschern nicht ein Zeichen der Azidose, sondern bringen sie mit der febrilen Hyperpnoe in Zusammenhang. Hierfür spricht nach *Köhler* die Beobachtung, daß trotz der herabgesetzten CO_2-Werte der Ph des Blutes normal oder nach der alkalischen Seite verschoben ist. Ähnliche Beobachtungen machten *Bazett* und *Haldane* bei Temperatursteigerungen, die durch heiße Bäder herbeigeführt wurden[1]). *Binger, Hastings, Neill* und *Morgan* untersuchten das Blut von 30 an Pneumonie erkrankten Erwachsenen. Sie bestimmten [H·] und CO_2 des Blutes direkt und fanden die Alkalireserve in der Regel innerhalb der normalen Grenzen, die Ph-Werte hingegen meist etwas nach der alkalischen Seite verschoben. *Myers* und *Booher* berichten sogar über eine inkompensierte Alkalose bei akut fieberhaften Infekten. Untersuchungen bei lobären Pneumonien haben *Peters, Bulger, Eisenmann* und *Lee* ausgeführt. In den sechs untersuchten Fällen fanden sie HCO_3' normal und die Blutchloride herabgesetzt. Bei einem Patienten waren auch die Gesamtbasen erniedrigt. — In der pädiatrischen Literatur sind Untersuchungen in dieser Richtung von *Krasemann* in den letzten Jahren veröffentlicht worden. Er fand im Beginne der akut fieberhaften Erkrankung ein Ansteigen der Alkalinität des Blutes. Gegen die Versuche *Krasemanns* kann jedenfalls eingewandt werden, daß er mit der nicht ganz einwandfreien Methode *Rohonyis* gearbeitet hat. Später ist dann auch *György* für die These, daß im Fieber eine Alkalose besteht, eingetreten. Er verfolgte zunächst die Säureausscheidung im Urin beim Kochsalzfieber und fand mit dem Temperaturanstieg eine deutliche Abnahme der Säureausscheidung. In anderen Versuchen wurde die Temperatursteigerung durch Schutzpockenimpfung, wiederum in anderen durch Injektion von Typhusvakzine erzeugt. — Hier liegen die Verhältnisse insofern anders als beim Kochsalzfieber, als der Harn im infektiösen Fieber sauer bleibt oder sogar sauer wird und nur die Abnahme der Gesamtsäurekoeffizienten für die herabgesetzte Säurebildung spricht. Das Saurerwerden des Harns im infektiösen Fieber wird als ein Konzentrierungseffekt angesehen. In letzter Zeit haben dann *György, Kappes* und *Kruse* bei fieberhaften Zuständen die Blut-

[1]) Die Fieberalkalose im Tierversuch wurde bereits 1895 von ***J. v. Fodor*** beschrieben.

kohlensäure und die [H·] des Blutes direkt bestimmt. Sie fanden im Mittel im fieberfreien Stadium: Ph des Blutes bei 38° = 7,39, Plasma CO_2 46,3 Vol.-%; im Fieber: Ph des Blutes bei 38° = 7,48, Plasma CO_2 40,1 Vol.-%.

Die Autoren bestätigen also die These, daß im Fieber der Stoffwechsel eine alkalotische Richtung annimmt, wenn sie auch gewisse Ausnahmen zulassen, z. B. die Unterdrückung der Fieberalkalose durch Anhäufung von Ketonsäuren infolge von mangelhafter Nahrungsaufnahme oder primärem Versagen der Kohlenhydratvorräte des Organismus im Fieber. Auch wird auf die längst bekannte Tatsache hingewiesen, daß bei schweren akuten Ernährungsstörungen trotz eventuell hoher Fiebertemperaturen eine ausgesprochene Azidose besteht. —

Während also in der neueren Literatur die meisten Forscher bei akut fieberhaften Zuständen in der Regel eine alkalotische Richtung des Stoffwechsels annehmen, verteidigte unlängst *O. Beck* wieder die alte Lehre, daß nämlich im Fieber eine Azidose vorliegt. *Beck* verfolgte die Ammoniakausscheidung im Urin beim Vakzinationsfieber und ferner bei Kindern, die an Masern und Varizellen litten. — Er fand im hochfieberhaften Stadium wie auch in der Rekonvaleszenz die relative und absolute NH_3-Ausscheidung vermehrt, bestätigt somit die an Erwachsenen gewonnenen Erfahrungen von *Koeppe, Hallervoorden* und *Krehl*[1]). Ferner verfolgte *Beck* die Säureausscheidung im Urin in der Weise, daß er den Harn nach dem Vorschlage von Henderson mit Alkali bis zur Blutreaktion (Ph 7,4) titrierte. Er fand auf der Höhe des Fiebers einen starken Anstieg der Titrationswerte wie auch eine Zunahme der [H·] des Urins. Leider zeigen aber die Titrationsbefunde so erhebliche Tagesschwankungen in jenen Versuchen, daß die Deutung der Ergebnisse nicht recht möglich ist. Berechnet man die Mittelwerte in den einzelnen Perioden, so sind eigentlich noch kaum Differenzen feststellbar. In den zwei Fällen, die nach *Beck* die geschilderten Stoffwechselvorgänge am deutlichsten zeigen (Fälle I und V), ergeben die Mittelwerte der einzelnen Perioden folgendes:

Harnazidität (bestimmt nach *Henderson*).

	Kein Fieber	Fieber	
Fall I. . . .	143,7	158,2	Impffieber
Fall V. . . .	138,6	129,0	in der zweiten Fieberperiode durch Masern: 116,0.

[1]) Zit. nach *O. Beck*, Jahrb. f. Kinderh. 113. 198. 1926.

Daß die Zahlen die Schlußfolgerungen, die *Beck* gezogen hat, nicht zulassen, ergibt sich von selbst.

Auch die Beurteilung der Zunahme der [H·] im Urin im Fieber macht Schwierigkeiten, weil Angaben über die Harnvolumina fehlen. Es wäre nämlich möglich, daß die Zunahme der [H·] im Fieber ein Konzentrationseffekt ist. Im Gegensatz zu den Beobachtungen *Becks* stehen die Befunde *Hottingers*, der bei akut fieberhaften Zuständen trotz vermehrter Ausscheidung von organischen Säuren die NH_3-Ausscheidung unverändert niedrig fand. Daß bei akut fieberhaften Zuständen der Stoffwechsel eine azidotische Richtung aufweist, wird also durch die Untersuchungen *Becks* nicht erhärtet. —

In unseren früheren Untersuchungen berücksichtigten wir nur die Alkalireserve und die NH_3-Ausscheidung im Urin. — Wie bereits erwähnt, wissen wir durch *van Slyke*, daß die Bestimmung der Alkalireserve allein noch kein Kriterium der Stoffwechselrichtung ist. Auch das Verhalten der NH_3-Ausscheidung ist nur unter bestimmten Bedingungen verwertbar. Wohl zeigt die Zunahme des Harnammoniaks eine Azidose an, das Fehlen der gesteigerten Ammoniakausscheidung spricht aber nicht gegen Azidose.

Wir haben bei diesen Versuchen nur die Blutflüssigkeit untersucht und haben eine recht umfassende Methodik angewandt. Wir glauben, daß die von uns gewählte Versuchsanordnung den heutigen methodischen Anforderungen Genüge leistet. Wir bestimmten die [H°] des Blutes elektrometrisch, ferner die sauren und basischen Valenzen im Blut und haben diese Werte, in n/10 ccm umgerechnet, miteinander verglichen. In der Versuchsanordnung folgten wir im großen und ganzen den Methoden, die von *Gamble* angewandt wurden. Die gesonderte Bestimmung der sauren und basischen Valenzen hat einen besonderen Vorzug. — Sie ermöglicht uns nämlich einen Einblick in die feineren Vorgänge des Säure-Basenhaushaltes. Es ist die Möglichkeit gegeben, die qualitativen Vorgänge zu verfolgen, während die alleinige Bestimmung von CO_2 und Ph das Säurebasengleichgewicht des Blutes zwar ausreichend charakterisiert über die Verschiebungen der einzelnen sauren oder basischen Komponenten, also über die qualitativen Vorgänge, nichts besagt.

Die basischen Valenzen (Na, K, Ca, Mg) bestimmten wir gemeinsam. Von den sauren wurden HCO_3', Cl', HPO_4'' und der Proteingehalt des Blutes bestimmt.

Methodik.

[H·] des Blutes.

Die Bestimmungen wurden mit dem Potentiometer *(Mislowitzer)* ausgeführt. Verwandt haben wir Chinhydronelektroden. Das Elektrodenpotential ist ein Oxydations-Reduktionspotential, das von der [H·] der Lösung abhängig ist. Das Chinhydron ist eine äquimolekulare Verbindung von Hydrochynon und Chinon, die in wässeriger Lösung im Verhältnis von 1 in seine Komponenten zerfällt. Das Gleichgewicht, das zwischen den beiden gelösten Bestandteilen sich einstellt, wird durch folgende Formel ausgedrückt.

$$C_6\,H_4\,(OH)_2 + 2 \overset{\oplus}{\rightleftarrows} C_6\,H_4\,O_2 + 2\,H$$

Aus der Formel läßt sich dann das Elektrodenpotential „E" ableiten.

In ein kleines Becherglas gaben wir die Standardazetatlösung (Ph 4, 62), in ein anderes zirka 3 ccm physiologische NaCl-Lösung. In letzteres wurde dann das aus dem Sinus entnommene Blut (zirka 1 ccm) unter Paraffinöl gespritzt, und beide Gefäße, in die bereits die Elektroden eintauchten und mit einem Agarheber in Verbindung standen, vorsichtig umgeschüttelt. Gleich daraufhin wurde die Messung vorgenommen, und zur Kontrolle nach nochmaligem Umschütteln ein- bis zweimal wiederholt. Mit einiger Übung sind wir soweit gekommen, daß wir gerinnungshemmende Substanzen nicht mehr anwenden. Bevor das Blut geronnen ist, sind wir mit der Bestimmung des Potentiats bereits fertig. — Wir halten das Arbeiten mit den Chinhydronelektroden für die Bestimmung der [H·] im Blute für einen großen Fortschritt. Wir sind in der Lage, mit kleinen Blutmengen zu arbeiten, und die Bestimmung läßt sich schneller durchführen wie mit einer jeden anderen Methode. Schließlich gibt die Methode exakte Werte, die natürlich den durch kolorimetrische Methoden gewonnenen an Genauigkeit überlegen sind.

Gemeinsame Bestimmung der Basen (Ca, Mg, K, Na) im Serum nach Fiske.

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß das Blutserum auf nassem Wege mit konz. HNO_3 und H_2SO_4 verascht wird. Durch Zusatz von $FeCl_3$ werden die Phosphate, dann durch Ammoniumazetat das Eisen (als basisches Azetat) gefällt. Das Filtrat enthält das Na, K, Ca und Mg als Sulfate. Die Sulfate werden dann nach der Benzidinmethode bestimmt.

Erforderliche Lösungen: 4. n. H_2SO_4
conz. HNO_3

Ferrichloridlösung: 10,5 g $FeCl_3$ in 100 g $\frac{10}{n}$ HCl gelöst.

Methylroth-Indikator.
5 % Ammoniumazetatlösung.
Ammoniumkarbonat in Substanz.
$\frac{n}{10}$ NaOH.
0,05 % Phenolrotlösung.

Benzidinreagenz (4 g Benzidin + 150 dest. Wasser + 50 ccm $\frac{n}{1}$ HCl + Auffüllen mit H_2O bis 250 ccm. Wenn notwendig filtrieren.)

Ausführung der Methode: 1 ccm hämolysefreies Blutserum wird mit 1 ccm 4 nH_2SO_4 und 0,5 ccm konz. HNO_3 in einem Reagenzglas, das bei 10 und 25 ccm mit einem Zeichen versehen ist, bei Anwendung einer möglichst kleinen Flamme verascht. Salpetersäure wird so oft zugesetzt, bis der Inhalt des Reagenzglases vollkommen wasserklar geworden ist. Nach dem Abkühlen wird mit destilliertem Wasser vorsichtig bis zur 10-ccm-Marke aufgefüllt, 1 Tropfen Methylrot hinzugefügt und mit Ammoniumkarbonat in Subst. neutralisiert. (Beginnende Gelbfärbung.) Man kocht einmal kurz auf und gibt nach dem Abkühlen 1—3 Tropfen $FeCl_3$ und 2 ccm der Ammoniumazetatlösung hinzu. Jetzt wird wieder einmal aufgekocht, dann mit destilliertem Wasser bis zur 25-ccm-Marke aufgefüllt und noch warm durch ein aschefreies Filtrierpapier filtriert. 5 ccm des klaren Filtrates (= 0,2 ccm Blutserum) werden mit 0,5 ccm der 4 nH_2SO_4 in einem Platintiegel am Wasserbad eingedampft und hinterher geglüht. Wenn notwendig, soll das Erhitzen unter Zusatz kleiner Mengen Ammoniumkarbonates wiederholt werden. — Nach dem Erkalten wird der Rückstand mit 2 ccm H_2O aufgenommen und in ein Reagenzglas gebracht. Der Platintiegel wird dann mit je 2 ccm H_2O noch dreimal nachgewaschen. Wir versetzen jetzt die Lösung, die die Basen enthält, mit 2 ccm Benzidinreagens und einige Minuten später mit 4 ccm Azeton. Nach

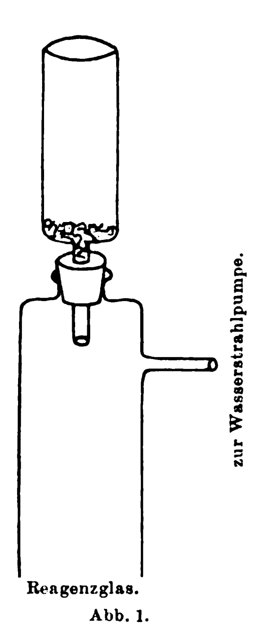


Abb. 1.

1/4 Stunde wird durch ein Papierdigerat filtriert und der Rückstand mehrere Male mit Azeton nachgewaschen. Zur Filtration ist am besten der von *Fiske* angegebene Trichter (Abb. 1) zu benutzen. Der Inhalt des Trichters wird dann in das Reagenzglas übergeführt, mit H_2O nachgespült und aufgekocht und dann zwei Tropfen des Phenolrotindikators und 0,2—0,3 ccm n/10-NaOH hinzugefügt und wieder aufgekocht. Dann wird die Titration mit n/10-NaOH so lange fortgesetzt, bis die Lösung sich deutlich rosa gefärbt hat. — Die verbrauchten Kubikzentimeter n/10-Alkali geben gleich den Basengehalt in Zehntel-Normalität von 0,2 ccm Blutserum an. Der Wert wird dann auf 100 Blutserum umgerechnet.

CO_2 bestimmten wir im Blutplasma nach *van Slyke* gasometrisch. Der so gefundene Wert wurde dann reduziert und auf n/10 HCO_3' umgerechnet.

Cl Die Bestimmung erfolgte nach der Mikromethode von *Bang* im Blutserum.

Proteine wurden mit dem Pulfrichschen Refraktometer im Blutserum bestimmt.

Der anorganische P Wir haben die Mikromethode von *Briggs* angewandt. Bei der Umrechnung des P auf H_2PO_4' muß berücksichtigt werden, daß bei $Ph_{7,4}$ (Blutreaktion) 20% des P in Form von BH_2PO_4 und 80% als B_2HPO_4 vorhanden ist. Die Basenäquivalenz von HPO_4'' ist also nicht 2, sondern $0{,}2 + (2 \times 0{,}6) = 1{,}8$. Mit diesem Faktor wurde die Umrechnung der P-Werte vorgenommen.

Gesunde Säuglinge.

Die Konzentration des Blutserums an basischen Valenzen — Na, K, Ca, Mg — beträgt in Zehntel-Normalität ausgedrückt im Mittel 180 ccm. Ungefähr sind 12% dieser basischen Valenzen an HCO_3' und rund 60% an Cl' gebunden. Da bei normaler Blutreaktion auch die Eiweißkörper des Blutes als Säure funktionieren, so ergibt sich aus der Eiweißkonzentration des Blutserums, daß an die Serumproteine im Mittel ca. 12% der Basen gebunden sind (Basenkapazität von 1 g Protein in Zehntel-Normalität = 1,77 ccm). Sehr gering ist die Konzentration des HPO_4'' im Blutserum. Sie beträgt nicht einmal 1% der Gesamtkonzentration an sauren Valenzen. Natürlich hätten wir auch das SO_4'' bestimmen müssen. Nach den Untersuchungen von *Denis* enthält das Blutserum des Erwachsenen ungefähr 20 mg-% Schwefel. Die Konzentration an Schwefel ist also im Blutserum

ca. 6mal so hoch wie an anorganischem P. Wir haben auf die Bestimmung des „*S*“ aber verzichtet, einerseits wegen der technischen Schwierigkeiten der Methodik, ferner aus dem Grunde, weil, wenn die von *Denis* angegebene Zahl auch für das Säuglingsblut zutrifft, so ist das Basenbindungsvermögen des SO_4'' im Blute verglichen mit der Gesamtsäurekonzentration noch immer so gering, daß die quantitative Bestimmung des „*S*“ ohne einen nennenswerten Fehler zu begehen, vernachlässigt werden kann.

Wesentlich ist jedenfalls, daß der größte Teil der Serumbasen an Cl′ gebunden ist.

Vergleichen wir die Konzentration aller sauren Valenzen mit jenen der basischen, so ergibt sich, daß eine bestimmte Menge der Basen durch Säure nicht gedeckt ist. Ein Säuredefizit in diesem Umfange ist natürlich nicht möglich. Die annähernde Elektroneutralität, die in den physiologischen Ph-Werten des Blutes zum Ausdruck kommt, spricht dafür, daß der Basenrest durch noch nicht bekannte Säuren gedeckt sein muß. Die Konzentration an SO_4'' und Milchsäure im Blute reichen zur Bindung des Basenrestes bei weitem nicht aus. Wir müssen also mit der Anwesenheit von organischen Säureradikalen rechnen, die mit unserer Methodik nicht erfaßt wurden.

Tabelle 1.

	O. W., 4 Mon.	G. D., 6 Mon.	O. A., 8 Mon.	J. M., 6 Mon.	O. N., 6 Mon.	J. J., 3½ Mon.
Ph. bei 38°	7,33	7,34	7,34	—	—	—
HCO_3'	20,09	21,77	22,61	17,58	24,28	26,80
Cl′	103,80	106,6	99,49	115,13	108,00	99,50
HPO_4''	2,21	1,69	2,08	2,34	2.275	2,47
Protein	11,22	11,54	11,91	10,44	11,54	11,17
Gesamtbasen	190,00	200,00	175.0	190,00	167,00	175,00
Gesamtsäure	137,32	156,81	136,09	145,49	146,09	139,94
Säurerest	52,68	43,19	38,91	44,50	20,90	35,06

	A.G., 3½ Mon.	R. J., 2½ Mon.	B. R., 2 Mon.	G. B., 2 Mon.	G. B., 3 Mon.	Sch. O., 8 Mon.	M. O., 5 Mon.
Ph. bei 38°	—	—	—	—	—	—	7,35
HCO_3'	25,84	17,58	20.09	20,10	24,28	25,12	24,28
Cl′	101,70	110,87	116.05	106.89	106,91	100,00	104,88
HPO_4''	2,275	1,95	2,015	2,015	2,20	2,15	2,15
Protein	9,68	11,54	10,44	10,09	10,88	9,31	12,05
Gesamtbasen	190,00	150,00	200,00	175,00	160,00	190,00	182,00
Gesamtsäure	139,49	141,94	148,60	139,10	142,27	136,58	143,36
Säurerest	50,51	8,06	51,4	35,90	17,73	53,42	38,64

Die [H·] des Blutes gesunder Säuglinge liegt nach unseren Beobachtungen zwischen Ph 7,33—7,35 bei 38° C[1]).

P. Drucker und *G. E. Cullen* fanden bei Kindern die Ph-Werte zwischen 7,34—7,50. *György, Kappes* und *Kruse* geben Werte von Ph 7,32—7,46 an. Nach unseren Messungen liegt also die obere Grenze etwas niedriger.

Wahrscheinlich ist die Differenz durch die Verschiedenheit der angewandten Methodik bedingt. Die erwähnten Autoren benützten nämlich die kolorimetrische Methode von *Cullen*, während wir mit der elektrometrischen gearbeitet haben.

Kinder im Schulalter.

Gamble und Mitarbeiter fanden, daß die Gesamtbasenkonzentration des Blutes bei Kindern im Schulalter durchschnittlich in Zehntel-Normalität ausgedrückt 160 ccm beträgt. Wir fanden einen Mittelwert von 166 ccm n/10-Basen. Der Gesamtbasengehalt im Blute des gesunden Säuglings liegt also durchschnittlich höher als beim älteren Kinde. Die Differenz beträgt ca. 20 ccm n/10 Basen im Mittel.

Tabelle 2.

	E. K., 5 Jahre	M. P., 13 J. Diabetes in guter Stoffwechsellage	A. F., 13 Jahre	J. B., 7 Jahre	J. C., 8 Jahre	J. D., 12 Jahre	*Mittelwerte*
HCO_3'	24,28	23,45	21,35	20,93	20,93	22,61	22,26
Cl'	110,87	110,80	108,87	106.88	99,49	106,02	107,15
HPO_4''. . . .	2,15	2,15	1,95	2,15	2,00	1,95	2,058
Protein . . .	14,51	16,75	13,45	15,12	14.87	15,58	15,04
Gesamtsäure .	151,81	143,15	145,62	145,08	137.29	146,16	146,50
Gesamtbasen.	180,00	180,00	155,00	160,0	162,50	160,00	166,00
Säurerest . .	28,19	36,85	9,38	14,92	25,21	13,84	19,50

An akut fieberhaften Infekten leidende Säuglinge.

Zunächst fällt auf, daß bei diesen Kindern die Gesamtbasenkonzentration des Blutes meist niedriger liegt als bei den gesunden Säuglingen. Die Werte verteilen sich folgendermaßen:

$\frac{n}{10}$ *ccm Basen.*

		150—160	160—170	170—180	180—190	190—200
Gesunde	Säuglinge	1	2	3	5	2
Fiebernde	Säuglinge	3	5	3	3	—

[1]) Wir haben in der letzten Zeit eine ganze Reihe von Ph.-Messungen im Blute gesunder Säuglinge ausgeführt. Die Werte stimmen vollkommen mit den hier angegebenen überein.

Tabelle 3.

	H. Z., 8 Mon. Brpneumon T. = 39°	H. R., 10 Mon. Brpneumon. T. = 37,6°	E. Sch., 3 Mon. Phlegmone T. = 38,3°	W. H., 5 Wochen Brpneumon. T = 38°.	G. H., 10 Mon. Brpneumen. T. = 39,5°	E. S., 6 Mon. Brpneumon. T. = 37,8°	H. F., 10 Mon. Brpneumon. T. = 39°	H. G., 6 Mon. Brpneumon. T. = 40°	A. H., 6 Mon. Pneumokokken Meningitis T. = 40°.	P. G., 11 Mon. Brpneumon. T. = 38,6°	T. P., 6½ Mon. Lob. Pneumon. T. = 39,2°	G. H., 7 Mon. Brpneumon. T. = 39°	K. H., 8 Mon. Cat. Inf. T. = 39,2°	A. J., 6 Mon. Brpneumon. T. = 38,6°
Ph bei 38° . . .	7,25	7,31	7,39	7,34	7,34	7,32	7,34	7,35	7,40	7,34	7,33	7,30	7,26	7,29
HCO_3'	21,77	23,45	24,28	26,38	21,77	23,45	20,09	18,01	19,26	19,26	22,19	20,09	21,77	24,7
Cl'	116,55	113,7	101,8	93,80	108,0	108,0	111,4	98,06	102,3	106,8	106,88	108,0	108,02	101,04
HPO_4''.	1,89	1,514	—	2,47	2,08	1,755	1,885	1,625	2,15	1,709	1,3	1,235	2,37	2,08
Protein	11,54	12,39	10,79	10,79	14,15	11,86	12,39	10,79	10,80	13,27	10,97	12,13	12,09	10,44
Gesamtbasen. .	180,0	190,0	165,0	163,5	175,0	155,0	182,0	168,0	157,0	175,0	150,5	160,0	185,0	160,0
Gesamtsäure . .	151,75	151,05	136,87	133,44	146,0	144,06	145,76	128,48	131,51	141,03	141,34	141,45	144,25	138,26
Säurerest . . .	28,25	38,95	28,13	29,56	62,58	10,94	36,24	39,52	22,49	33,97	9,16	18,55	40,75	21,74

Tabelle 4.

	E. S.		G. H.		W. H.		F. Sch.		H. R.		H. F.	
	Fieber	fieberfrei	Fieber	fieberfrei	Fieber	fieberfrei	Fieber	fieberfrei	Fieber	fieberfrei	Fieber[1])	fieberfrei
Ph bei 38° . . .	7,32	7,34	7,34	7,34	7,34	7,29	7,39	7,21	7,31	—	7,25	7,34
HCO_3'.	23,45	18,43	21,77	21,77	26,38	18,43	24,28	—	23,45	19,26	21,77	23,45
Cl'	108,0	115,0	108,0	105,0	93,8	104,9	101,8	—	113,7	110,9	116,55	110,87
HPO_4''	1,755	2,08	2,08	2,30	2,47	2,21	—	—	1,514	1,365	1,89	1,95
Protein	11,86	12,69	14,15	14,15	10,79	10,36	10,79	—	12,39	11,50	11,54	10,44
Gesamtbasen . .	155,0	160,0	175,0	205,0	143,5	175,0	165,0	—	190,0	190,0	180,0	190,0
Säurerest	10,94	11,67	29,00	61,58	9,65	39,1	28,13	—	38,95	46,98	28,25	43,29

[1]) Schreizyanose.

HCO_3', HPO_4'', Cl' zeigen gegenüber dem gesunden Säugling keine nennenswerte Abweichung. Der Proteingehalt des Blutserums ist leicht vermehrt. Die Ph-Werte bewegen sich, von einem Falle abgesehen, innerhalb der normalen Grenzen (Tabelle 3).

Von verschiedenen Seiten wurde die Abnahme der Alkalireserve im Fieber beobachtet. Man hat dies auf die Fieber-

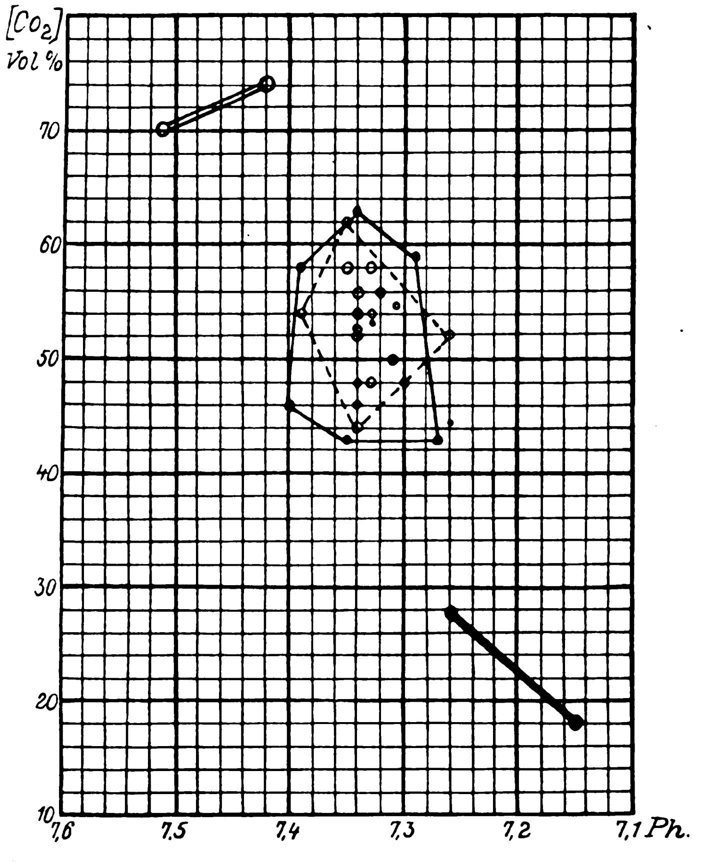


Abb. 2. ═══ Pylorospasmus, ▬▬▬ Toxikose, ------- Gesund o, - — Fieber ●.

polypnoe, wie auch darauf zurückgeführt, daß bei gesteigerter Körpertemperatur die CO_2-Kapazität des Blutes abnimmt. Wir haben diesen Befund bei den von uns beobachteten Fällen nicht

Wenn wir in einem Koordinatensystem die Grenzwerte für CO_2 und Ph aufzeichnen, so ist deutlich zu sehen, daß die Werte von den an akut fieberhaften Infekten leidenden Kindern in das Streuungsgebiet der bei gesunden Ermittelten hineinfallen (Abb. 2).

Nach diesen Beobachtungen würde also die fieberhaft gesteigerte Körpertemperatur das Säurebasengleichgewicht des Blutes unberührt lassen.

Mittelwerte.

	Ph bei 38°	HCO_3'	Cl'	HPO_4''	Protein	Basen	Säurerest
Gesunde Kinder. .	7,33	22,15	107,89	2,158	10,87	180,1	36,83
Kinder mit akuten fieberhaften Infekten	7,325	21,88	106,02	1,851	11,71	167,5	26,04

Ein anderes Bild erhalten wir bei der wiederholten Untersuchung ein und desselben Kindes. In 6 Fällen ist es uns möglich gewesen, die Untersuchungen in der fieberlosen Rekonvaleszenz zu wiederholen (Tabelle 4).

Betrachten wir die Ergebnisse dieser Untersuchungen, so ergibt sich, daß im akut fieberhaften Zustand die Gesamtbasenkonzentration des Blutserums tatsächlich oft erniedrigt ist und nach Abklingen des fieberhaften Prozesses wieder ansteigt. Ferner sehen wir, daß die [H·] des Blutes in der fieberfreien Periode entweder unverändert bleibt, oder leicht nach der sauren Seite verschoben ist. (Bei der Blutentnahme zur Ph-Bestimmung wurde das Kind H. F. schreizyanotisch. Der Ph-Wert ist also nicht zu verwenden.) Im Gegensatz zu manchen Angaben der Literatur finden wir die Alkalireserve des Blutes im akut fieberhaften Zustand normal oder etwas höher als nach der Entfieberung. Cl', HPO_4'' und Proteingehalt zeigen nach der Entfieberung im Vergleich zur Fieberperiode keine nennenswerte Änderung.

Toxischer Symptomenkomplex.

Wir haben die Möglichkeit gehabt, einen hochfiebernden Säugling (Kind E. G. B.), der alle Symptome der schwersten Toxikose zeigte, in diesem toxischen Zustand zu untersuchen. Das Kind hatte heftige Durchfälle, es erbrach aber nicht. Eine Ketonurie war nicht nachweisbar. In den letzten 2 Tagen erlitt das Kind schwere akute Gewichtsstürze. Bemerkenswert ist, daß trotz der heftigen Durchfälle die Gesamtbasenkonzentration des Blutes normal gefunden wurde. Auffallend ist ferner die beträchtliche Zunahme an Cl' und der ungewöhnlich niedrige Wert von HCO_3' im Blutplasma. Trotz normaler Basenkonzen-

tration im Blutserum ist der Säurerest auffallend niedrig. Eine nennenswerte Vermehrung von organischen Säuren liegt also im Blute nicht vor. Die starke Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite und die ungewöhnlich niedrige HCO_3'-Konzentration, also mit einem Worte die inkompensierte Azidose ist mit der größten Wahrscheinlichkeit auf die Anhäufung saurer Valenzen anorganischer Natur (Cl′) in der Blutflüssigkeit zurückzuführen.

Ein anderes Kind (Ch. N.), ebenfalls mit den schwersten Erscheinungen der Toxikose unterschied sich in der Symptomatologie von dem ersterwähnten nur dadurch, daß bei diesem Kinde zur Zeit der Untersuchung Untertemperaturen bestanden und das Kind heftig erbrach. Auch bei diesem Kinde ist, wenn auch nicht in so hohem Grade wie bei dem ersteren, der Ph des Blutes nach der sauren Seite verschoben, und die Konzentration des Plasmas an HCO_3' stark erniedrigt. Daß wir hier die Cl′-Vermehrung im Blutserum vermissen, ist wohl auf die durch das Erbrechen herbeigeführten Chlorverluste zurückzuführen.

Tabelle 5.

	E. G. B., 8 Mon. Temp. 39,8°	Ch. N., 3½ Monate Untertemperatur
Ph bei 38° . . .	7,15	7,26
HCO_3'	6,25	11,72
Cl′	150,7	100,9
HPO_4''	2,401	2,47
Protein	11,57	15.86
Gesamtsäure . .	170,92	130,95
Gesamtbasen . .	175,0	173,0
Säurerest	4,079	42,05

Wie stark heftiges Erbrechen die Chlorkonzentration des Blutserums herabsetzt und dadurch das Säurebasengleichgewicht verschiebt, zeigen am deutlichsten die Beobachtungen bei an Pylorospasmus leidenden Säuglingen.

Pylorospasmus[1]).

In 2 schweren Fällen fanden wir den Chlorgehalt des Blutes erniedrigt und die Alkalireserve stark vermehrt (70 bis 74 Vol.-% CO_2 korrig.). Die [H·] des Blutes ist deutlich nach der alkalischen Seite verschoben. Diese Beobach-

[1]) Siehe Diagr. Abb. 2.

tungen stimmen mit denen von amerikanischen Autoren (bei experimenteller Pylorusobstruktion, Pylorospasmus) und *Vollmer* überein. —

Wir fanden also eine inkompensierte Alkalose. Die Gesamtbasenkonzentration des Blutserums ist nicht erniedrigt. Vielmehr lag sie bei beiden Kindern an der oberen Grenze des Normalen (187—190 ccm N/10). Die Gegenüberstellung der sauren und basischen Valenzen zeigt deutlich, in welchem Maße durch das heftige Erbrechen das Säurebasengleichgewicht im Blute verschoben wird.

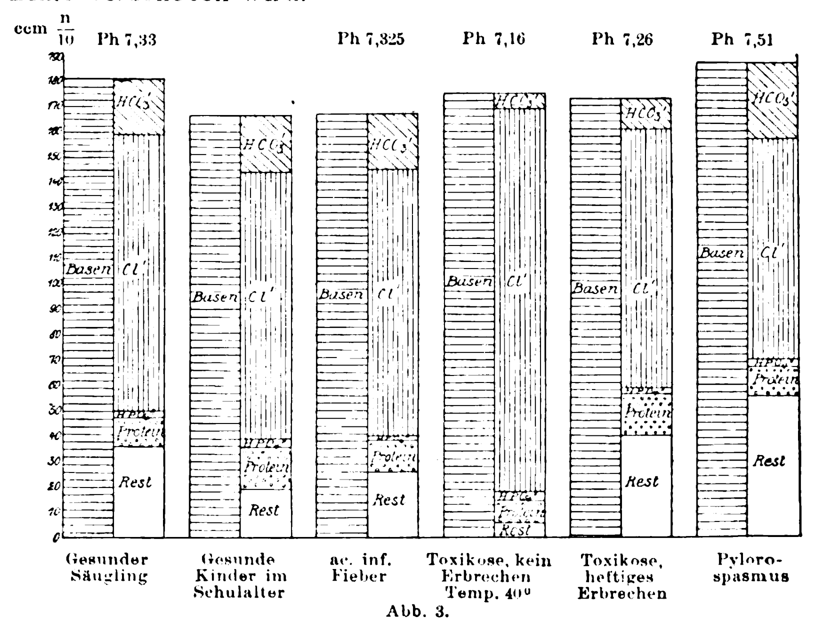


Abb. 3.

Besprechung der Ergebnisse.

Wir haben bei unseren Untersuchungen die Frage zu beantworten versucht, welchen Einfluß akut fieberhafte Infekte auf das Säurebasengleichgewicht des Blutes ausüben. Unsere Untersuchungen ergaben, daß im akut fieberhaften Infekt die Gesamtbasenkonzentration des Blutes meist niedriger als beim gesunden Säugling ist. Würde sich dabei die Konzentration der sauren Radikale nicht ändern, so müßten sich im Blute Zeichen einer Azidose einstellen. Hiergegen spricht aber die [H·] des Blutes. Die annähernde Neutralität kann nur so aufrecht erhalten bleiben, wenn entsprechend der Abnahme der basischen Valenzen auch die sauren Bestandteile des Blutes eine Abnahme erfahren. Die nähere Analyse ergibt, daß die Konzen-

tration an HCO_3' und Cl' gegenüber dem Normalen nicht verändert ist. Auch die Unterschiede in den Mengenverhältnissen des HPO_4'' und der Proteine sind unbedeutend. Wir müssen also annehmen, daß die noch nicht bekannten organischen Säuren (der Säurerest) in geringeren Mengen im Blut abgegeben werden, oder vermehrt ausgeschieden werden. Für letztere Annahme würden die Beobachtungen *Hottingers* sprechen, der bei akut fieberhaften Erkrankungen eine starke Vermehrung der organischen Säuren im Urin nachweisen konnte. Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß nach der Entfieberung die Basenkonzentration im Blut zunimmt, während die Alkalireserve und die [H·] des Blutes unverändert oder leicht nach der sauren Seite hin verschoben ist. Diese Beobachtungen könnten dafür sprechen, daß im Fieber der Stoffwechsel eine alkalotische Richtung aufweist. Hält man sich aber streng an die gefundenen Analysenzahlen, so müßte eher gefolgert werden, daß die Rekonvaleszenz nach einem akut fieberhaften Infekt mit einer leicht azidotischen Stoffwechselrichtung verbunden ist. Die starken Verschiebungen der [H·] des Blutes und Plasma-CO_2, die *György, Kappes* und *Kruse* beim Säugling beobachtet haben, konnten wir nicht finden. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß dies auf die Verschiedenheit der Versuchsbedingungen zurückzuführen ist. Während die erwähnten Autoren das Fieber experimentell durch Vakzination bzw. Einspritzung von Typhus-Impfstoff erzeugt haben und somit die Möglichkeit hatten, den Einfluß der gesteigerten Körpertemperatur auf den Stoffwechsel gleich vom ersten Augenblick an zu verfolgen, sind die von uns untersuchten Kinder bereits seit mehr oder weniger langer Zeit am fieberhaften Infekt erkrankt gewesen. Daß hierbei natürlich durch Anpassungsvorgänge die ursprünglichen Verhältnisse verwischt sein könnten, ist eine Möglichkeit, mit der gerechnet werden muß.

Es wurde bereits erwähnt, daß wir im Gegensatz zu manchen Angaben der Literatur die Alkalireserve des Blutes bei akut fieberhaften Infekten des Säuglings normal oder leicht erhöht gefunden haben. Denselben Befund erhob *H. Straub* bei an Pneumonie erkrankten Erwachsenen. Auch hier dürfte der Befund davon abhängig sein, in welcher Phase der Erkrankung die Untersuchung des Blutes vorgenommen wird. Bei der schweren Pneumonie wird durch die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Lungen die CO_2-Ausscheidung beeinträchtigt sein. Wenn dies der Fall ist, so kann in manchen

Fällen das Fehlen der herabgesetzten CO_2-Werte im Blute hierin die Erklärung finden.

Wir haben unsere Untersuchungen nur an der Blutflüssigkeit ausgeführt. Zur Beurteilung der Stoffwechselrichtung wird es aber oft nicht ausreichend sein, die Verhältnisse nur im Blut zu berücksichtigen. Unter Umständen kann sogar die Untersuchung des Urins mehr besagen als die des Blutes. Am zweckmäßigsten ist, die Stoffwechselvorgänge im Blut und Urin gleichzeitig zu verfolgen. Auf die Urinuntersuchung glaubten wir leider verzichten zu müssen, weil wir es nicht verantworten wollten, schwerkranke Kinder den Unbequemlichkeiten der Stoffwechselschwebe auszusetzen.

Eine sichere Entscheidung der Frage, in welcher Richtung bei akut fieberhaften Erkrankungen des Säuglings der Stoffwechsel verläuft, ermöglichen auch unsere Befunde nicht. Es ist nicht ohne weiteres erlaubt, aus den Blutbefunden auf die Stoffwechselvorgänge im Gewebe zu schließen. Wir haben schon erwähnt, daß durch reichliche Zufuhr von Alkali es möglich ist, eine abnorme Bildung und Anhäufung von organischen Säuren im Organismus herbeizuführen. Dies ist der Fall bei der Bikarbonatketose. Wir werden auf diese Verhältnisse bei einer anderen Gelegenheit noch ausführlich zu sprechen kommen. Jedenfalls ist die Beurteilung dieser Fragen wesentlich komplizierter als sie bei oberflächlicher Betrachtung erscheint.

Auf Grund der eigenen Beobachtungen können wir auf alle Fälle sagen, daß im Rahmen der bereits angeführten Befunde anderer Autoren auch unsere mehr dafür sprechen, daß im akut fieberhaften Infekt der Stoffwechsel eine alkalotische Richtung annimmt. In diesem Sinne möchten wir die Abnahme der Basenkonzentration im Blute bei akut fieberhaften Prozessen auslegen, indem wir an ein Abwandern basischer Valenzen vom Blute ins Gewebe denken, eine Annahme, die mit den Untersuchungsbefunden *Birks* nicht im Widerspruche steht. Auch die Ketose fiebernder Kinder könnte denselben Ursprung haben, obwohl für gewisse Fälle die Inanition als ätiologisches Moment nicht in Abrede gestellt werden soll. Ist die gesteigerte Körpertemperatur durch eine akute Ernährungsstörung bedingt, oder tritt eine solche zum akut fieberhaften Infekt hinzu, dann kommt es, trotz der oft erheblich gesteigerten Körpertemperatur, wie das schon längst erkannt ist, zu einer Azidose (Toxikose). Von einer Fieberalkalose ist in diesen Fällen dann nichts zu merken.

Literaturverzeichnis.

Austin, H., und *Cullen*, Medicine. 1925. Nr. 3. — *Adelsberg, D.*, Bioch. Ztschr. 143. 527. — *Bazett* und *Haldane*, zit. nach Austin. — *Beumer* und *Soecknick*, Ztschr. f. Kinderh. *37*. 1923. 236. — *Binger, Hastings, Neill* und *Morgan*, Journ. clin. Invest. 1924. *1*. 25. — *Beck, O.*, Jahrb. f. Kinderh. *113*. 1926. 198. — *Cullen, G. E.*, Amer. j. biol. chem. *57*. 1923. 533. — *Felty* und *Murray*, Journ. biol. chem. *57*. 1923. 573. — *Fiske, C.*, Journ. biol. chem. Vol. *51*. 1922. 55. — *Fodor, von J.*, Zentralbl. für Bakt. I. Abtlg. *17*. 225. 1895. — *Gamble, Roß* und *Tisdall*, Journ. biol. chem. *57*. 1923. 623. Journ. clin. invest. 1924. *25*. 403. — *Gamble* und *Roß*, Journ. clin. invest. *25*. 1924. 403. — *György*, P., Ztschr. f. die ges. exp. Med. *43*. 1924. 605. — *György, Kappes* und *Kruse*, Ztschr. f. Kinderh. *41*. 1926. 700. — *Hartmann* und *Smith*, Amer. journ. dis. childr. Vol. *32*. 1926. 1. — *Hottinger, A.*, Monatsschr. f. Kinderh. *30*. 498. — *Haachen, Isaacs* und *Köhler*, zit. nach Austin. — *Haldane, J. B. S.*, Amer. journ. of phys. *55*. 265. 1921. — *Köhler*, Arch. int. Med. *31*. 1923; Journ. biol. Chem. 1925. *64*. 313. — *Krasemann, E.*, Jahrb. f. Kinderh. 1922. *78*. 1923. — *Köppe, Hallervoordern* und *Krehl*, zit. nach *Beck*. — *Mislowitzer*, Kl. Wschr. 1926. Nr. 40. — *Myers* und *Booher*, Journ. biol. Chem. 1924. *59*. 699. — *Meyer, L. F.*, Jahrb. f. Kinderh. 1905. *61*. 438. — *Peters, Eisenmann* und *Bulper*, Journ. biol. Chem. 1923. *55*. 709; vol. *67*. 1926. 141. — *Schiff, E.*, Monatsschr. f. Kinderh. *15*. 1920. 593. — *Schiff, Eliasberg* und *Bayer*, Jahrb. f. Kinderh. *106*. 1925. 264. — *Schiff* und *Choremis*, Jahrb. f. Kinderh. *114*. 1926. 42. — *Straub, H.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1924. 25. 1. — *Veeder* und *Johnston*, Amer. journ. dis. childr. *13*. 1917. 89. — *Vollmer* und *Serebrijski*, Ztschr. f. Kinderh. *41*. 1926. 314. — *van Slyke*, Journ. biol. Chem. *48*. 1921. 153.

III.

(Aus der Kinderabteilung [Oberarzt: Dr. *Kochmann*] des Küchwaldkrankenhauses in Chemnitz [Direktor: Prof. Dr. *Clemens*].)

Klinische Erfahrungen mit Milchsäurevollmilch und Zitronensaftvollmilch.

Von

Dr. RUD. KOCHMANN und Dr. MARG. STEINBACH.

Die Differenzierung und Modifizierung der Säuglingsnahrung ist in den letzten Jahrzehnten bis an die Grenze des Möglichen getrieben worden. Übrigens fast durchweg auf Grund theoretischer Überlegungen. Die klinische Beobachtung bestätigte häufig genug nicht die gehegten Erwartungen.

A priori ist jede Nahrung, außer der Frauenmilch, unphysiologisch für den Säugling. *Czerny-Keller*[1]) stellen ausdrücklich fest, daß „es auch heute noch keine Art der künstlichen Ernährung gibt, bei der unter allen Umständen in jedem Fall ein sicherer Erfolg zu erwarten wäre". So wäre es theoretisch erforderlich, daß jede künstliche Ernährung individuell für jedes einzelne Kind zusammengestellt würde. Diesem Prinzip glaubte man ehemals mit Hilfe der auf das Körpergewicht und das Alter des Kindes bezogenen Kalorienberechnung gerecht zu werden. Die Praxis hat diesem Glauben nur in sehr beschränktem Umfange recht gegeben. Ob das neuere System der Wiener Kinderklinik in dieser Richtung mehr leistet, läßt sich schwer entscheiden. Jedenfalls hat es sehr wenige Nachahmer gefunden. Die Praxis verlangt einfache, übersichtliche Methoden. Da ist es ungemein wichtig, daß *Czerny-Keller*[1]) in der Halbmilch (bzw. beim jungen Säugling die Drittelmilch) die brauchbarste Grundnahrung sehen und alle Heilnahrungen für ihre besonderen Indikationen bei anomalen Fällen reserviert wissen wollen. Es ist damit ein Prinzip der Vereinfachung proklamiert, das aller Polypragmasie heilsam entgegenwirkt und das verdient, auch in der Ernährungstherapie des kranken Säuglings durchgeführt zu werden.

Wir stellen an eine Heilnahrung folgende Anforderungen:

1. technisch einfache Herstellung (besonders wichtig für die außerklinische Praxis),
2. eine Zusammensetzung, die Anwendung über längere Zeit erlaubt, ohne die Gefahren einseitiger Über- oder Unterernährung herbeizuführen,
3. Sicherstellung ihrer spezifischen Wirksamkeit und Unschädlichkeit auf Grund ausreichender klinischer Erfahrung,
4. unter Umständen sind auch die Kosten der Nahrung zu berücksichtigen.

Von den Heilnahrungen, die bisher Anspruch auf Anerkennung haben dürfen, erfüllt die Buttermehlnahrung diese Forderungen am vollständigsten. Allerdings ist ihre Herstellung nicht ganz einfach. Und Butter ist für die ärmsten Schichten nicht leicht erschwinglich. — Eiweiß- und Buttermilch, soweit sie aus Konserven hergestellt werden, besitzen alle Nachteile der Konservennahrung. Buttermilch ist eine für die Dauer insuffiziente Nahrung. Die frische Herstellung der Eiweißmilch ist in allen ihren Modifikationen mehr oder weniger kompliziert.

Ist nun die von den Amerikanern *Mariott*[2]) und *Davidson* angegebene Milchsäurevollmilch als vollwertige Heilnahrung anzuerkennen, und wo sind die Grenzen ihres Indikationsgebietes?

Von vornherein müssen dieser Nahrung zwei wesentliche Vorzüge zugebilligt werden: Erstens ist ihre Herstellung äußerst einfach: Abgekochte oder sonstwie sterilisierte und völlig abgekühlte Vollmilch wird mit 75%iger Milchsäurelösung — 8 ccm werden langsam unter dauerndem Umrühren in einen Liter eingetropft — versetzt. Nach Zusatz von 6% Zucker ist die Nahrung fertig. Wir verwandten immer Kochzucker und möchten schon hier feststellen, daß die *Mariott*schen Erfolge nicht, wie *Schiff* und *Mosse*[3]) meinen, auf dem Zusatz von corn syrup beruhen können. Zweitens ist sie außerordentlich haltbar, ein für die heiße Jahreszeit sehr wichtiger Faktor. Der Zusatz der Milchsäure bewirkt eine äußerst feinflockige Gerinnung des Kaseins, die mit bloßem Auge eben erkennbar ist. Diese bleibt bei Zimmertemperatur tagelang unverändert. —

Versuch:

	nach 72 Std.
Vollmilch, ungezuckert, bei 18° Zimmertemperatur offen stehen gelassen	klumpig geronnen
Milchsäurevollmilch unter den gleichen Bedingungen . . .	unverändert

Als Ursache der Haltbarkeit der Milchsäuremilch ist zweifellos die antiseptische Wirkung der Säure anzusehen, die aus den Versuchen von *Leichtentritt*[4]) bekannt ist.

Eine unangenehme Eigenschaft der Milchsäuremilch ist, daß bei stärkerer und länger dauernder Erhitzung grobflockige Gerinnung eintritt, und zwar, wie wir fanden, bei 40° C nach 10 Minuten. Immerhin ist auch dann noch durch kräftiges Umschütteln eine so feine Verteilung des Kaseins zu erreichen, daß die gesamte Menge glatt den Sauger passiert. Da eine nachträgliche Sterilisierung der Nahrung nicht in Frage kommt, hat man nur bei der Erwärmung der Flaschen auf Trinktemperatur einige Vorsicht walten zu lassen.

Nicht unwichtig ist der billige Herstellungspreis gegenüber dem anderer Heilnahrungen.

Die Milchsäuremilch wude von allen Kindern gern getrunken, sowohl beim ersten Anbieten als auch auf lange Dauer. Säuglinge mit schweren parenteralen Erkrankungen (besonders Pyelitis), die jede andere Nahrung verweigerten, konnten wir mit MSM. fast regelmäßig ausreichend ernähren.

Wir gaben die MSM. Säuglingen jeden Alters mit Ausnahme der ersten 4 Lebenswochen und vereinzelt auch Kleinkindern, und zwar, um Erfahrungen zu sammeln, bei allen Arten von Ernährungsstörungen.

A. Akute Ernährungsstörungen ex alimentatione.

38 Fälle; Alter:	2—3 Mon.	4—6 Mon.	6—12 Mon.	2. Jahr	3. Jahr
	13	9	12	3	1

Die Behandlung wurde in der Regel mit einer Magenspülung und einer 6—8stündigen Teepause eingeleitet. Dann wurde sofort MSM. gegeben, bei einigen Fällen am ersten Tage ohne Zucker, an den folgenden Tagen steigende Zuckermengen bis zu 6 %. Dies Vorgehen hat sich aber als unnötig vorsichtig erwiesen. In weitaus den meisten Fällen haben wir vom ersten Tage die volle Zuckermenge gegeben, ohne einen Nachteil davon bemerkt zu haben. Als Zucker wurde ausschließlich Rübenzucker benutzt. Andere Zuckerarten und Kohlehydratmischungen leisten nach meiner Erfahrung nicht mehr.

In sämtlichen Fällen war der Erfolg gut. Der Stuhl nahm bei 25 von 38 Fällen am 2.—4. Tage normale Beschaffenheit an, bei 11 Fällen am 5.—8. Tag, nur je einmal am 12.—15. Tag. Bei vielen Kindern wurden die Stühle schnell kalkseifenhaltig.

Einige Teelöffel Malzsuppenextrakt genügten zur Umwandlung in normale Stühle.

Die Gewichtszunahme setzte regelmäßig nach 1—2 Tagen ein und hielt an, auch wenn die MSM. wochenlang weitergegeben wurde. Eine Reihe von Kindern wurde 3 Monate und länger mit MSM. ernährt. Sie entwickelten sich ausgezeichnet in bezug auf Gewichts- und Längenzunahme, Gewebsturgor und Resistenz gegen Infekte. Eine Keuchhusten- und eine Varizellen-Hausepidemie verlief bei den mit MSM. ernährten Kindern leicht. Kein Kind starb. Auf die Wiedergabe der Krankengeschichten und Tabellen verzichten wir aus Gründen der Raumersparnis, sie stehen Interessenten zur Verfügung.

Die Rachitis wurde durch die MSM.-Ernährung weder gefördert noch gehemmt. Natürlich wurde antirachitische Behandlung in Form von Höhensonnenbestrahlung und Lebertran angewandt. Tetanie entwickelte sich in keinem Fall, obwohl über die Hälfte der Fälle und darunter zahlreiche Rachitiker in der Zeit vom Januar bis April mit MSM. ernährt wurden. Ein Kind, das mit schwersten tetanischen Krämpfen eingeliefert wurde, erhielt MSM. und Höhensonne und gesundete in kurzer Zeit. Es erscheint uns glaubwürdig, wenn *Morris Gleich*[5]) der MSM.-Ernährung prophylaktische Wirkung gegenüber der Tetanie zuschreibt. *Babbott*[6]) fand bei Tetanie regelmäßig geringere Magenazidität als bei Gesunden; die MSM. würde durch Erhöhung und Stabilisierung der Magenazidität günstigere Bedingungen für die Ca-Resorption schaffen.

B. Akute Ernährungsstörungen ex infectione.

24 Fälle, im Alter von	**2—3**	**4—6**	**6—12 Monaten**
	5	7	12

16 Fälle mit Pertussis und z. T. schweren Bronchopneumonien, 4 Fälle mit Pyelozystitis, 2 Fälle mit multiplen Abszessen, der Rest mit verschiedenen Infektionen.

Trotz der bei Infekten fast regelmäßigen Appetitlosigkeit wurde die MSM. gut getrunken. Es ist ein besonderer Vorteil der Nahrung, daß mit verhältnismäßig geringen Nahrungsmengen der Kalorienbedarf des Säuglings befriedigt werden kann. Auch bei diesen Kindern wurden die Stühle schnell gebunden. Die Gewichtszunahme war in allen Fällen befriedigend bis auf ein dystrophisches Kind mit Keuchhusten, dessen Gewicht in 5 Wochen nur ganz geringe Zunahme zeigte. Sämtliche Kinder dieser Kategorie wurden geheilt.

Außerdem wurde eine Anzahl von Säuglingen und Kleinkindern mit akuten enteralen Infektionen mit MSM. erfolgreich behandelt. Auch hier wurden die Stühle auffallend schnell gebunden und das Erbrechen sistierte. Wo toxische Symptome bestanden, verschwanden sie nach 24—48 Stunden. Eigentliche alimentäre Intoxikationen sind aber hier nicht gemeint; über diese wird später berichtet.

C. Akute alimentäre Ernährungsstörungen mit toxischen Symptomen.

8 Fälle, im Alter von	1—3 Mon.	5—9 Mon.	im 2. Jahr
	3	3	2

Es handelte sich um ausgesprochen schwere Fälle mit Benommenheit, starker Dehydration, Albuminurie und großer Atmung. Mit MSM. allein gelang es nur bei den beiden Kinder im 2. Lebensjahr, die Heilung herbeizuführen. In beiden Fällen wurde nach 10stündiger Teepause MSM. ohne Zucker in kleinen Mengen gegeben, am ersten Tag etwa 40—50 g alle 2 Stunden, außerdem physiologische Kochsalzlösung ad libitum. Von Tag zu Tag steigende Mengen MSM. mit steigendem Zuckerzusatz und größeren Nahrungspausen. Im einen Fall waren die toxischen Symptome am 4., im anderen Fall am 2. Tag verschwunden. —

Bei den jüngeren Kindern scheiterte die reine MSM.-Behandlung und führte zu weiteren Katastrophen. Aber nur in einem Fall war es notwendig, die MSM. ganz aufzugeben und zu reiner Frauenmilchernährung überzugehen. Bei allen übrigen genügte es, etwa die Hälfte der Nahrungsmenge durch Frauenmilch zu ersetzen. Natürlich wurde bei den jungen Säuglingen mit ganz kleinen Mengen (stündlich 5—10 g) begonnen. In allen Fällen verschwanden die toxischen Symptome am 3. bis spätestens 8. Tag. Die weitere Entwicklung in der Reparation bei Zwiemilchernährung war ausgezeichnet. Gewöhnlich wurde die Frauenmilch erst nach drei Wochen fortgelassen. Wir sehen in dieser Form der Intoxikationsbehandlung einen Fortschritt gegenüber der reinen Frauenmilchbehandlung, da das Wiederansteigen des Gewichtes viel früher erfolgt und nicht auf einem Scheinansatz beruht, wie bei Molken- oder Buttermilchernährung. Die gute Verträglichkeit der MSM. gegenüber gewöhnlicher Vollmilch ist nicht nur durch den Säuregrad, sondern durch spezifische Wirksamkeit der Milchsäure auf die fermentativen Vorgänge im Magen und auf die Resorption zu erklären.

In Reagenzglasversuchen haben wir beobachten können, daß die Pepsinwirkung auf Kasein bei Milchsäurezusatz stärker ist als bei Salzsäurezusatz unter Einhaltung gleicher Wasserstoffionenkonzentration. Im übrigen ist die günstige Wirkung der Milchsäure auf den Stoffwechsel bereits seit den Untersuchungen von *Klotz* bekannt.

Nach Ansicht der Amerikaner beruht die Wirkung der MSM. auf der Herabsetzung der starken Pufferung der Kuhmilch *(Mariott* und *Davidson*[2]), *Faber*[7]). Das Säurebindungsvermögen der MSM. entspricht dem der Frauenmilch, ihre aktuelle Azidität ist etwa p_H 4.

Aziditätsuntersuchungen des Mageninhalts *(Mariott)* ergaben bei

	MSM.	Frauenmilch	Kuhmilch
gesundes Kind	3,71	3,75	5,1
krankes Kind	4,1	4,74	5,35

Unsere Untersuchungen ergaben bei akut ernährungsgestörten Kindern 1—3 Stunden nach einer MSM.-Mahlzeit eine aktuelle Azidität des Mageninhalt von p_H 4,3—4,4.

Ein wesentlicher Grund der guten Verträglichkeit der MSM. ist die schnelle Magenpassage. Nach 3, spätestens nach 3½ Stunden, in einigen bereits nach 2 Stunden, wurde der Magen leer befunden (Röntgen- und Magensondenuntersuchung).

D. Chronische Ernährungsstörungen.

50 Fälle, im Alter von	2–3	4—6	7–12 Monaten
	36	10	4

Sechs Säuglinge des ersten Lebensvierteljahres mit ausgesprochener Dekomposition konnten mit MSM. allein nicht ernährt werden. Ihr Gewicht blieb wochenlang unverändert oder verminderte sich sogar. Eins dieser Kinder konnte auch durch Übergang zur Frauenmilchernährung nicht mehr gerettet werden und kam ad exitum. Ein zweites wurde in sehr schlechtem Zustande entlassen. Bei den anderen gelang die Reparation durch Übergang auf Zwiemilchernährung mit Frauen- und MSM. oder auf reine Frauenmilch. Bei schweren chronischen Ernährungsstörungen der ganz jungen Säuglinge erscheint uns also die MSM. kontraindiziert. Bei älteren Säuglingen sind die Erfolge besser, zum Beispiel

12 Monate altes Kind mit schwerem Mehlnährschaden im Stadium der Dekomposition. Gewicht 4740 g. Nach 6 Wochen langer MSM.-Ernährung

hatte sich der Ernährungszustand erheblich gebessert; das Gewicht betrug 5500 g. Bei Zugabe von Brei entwickelte sich das Kind sehr gut weiter.

8 Monate altes Kind in atrophischem Zustand; Gewicht 4700 g, Länge 60 cm. Nach 4 Monate langer Ernährung mit MSM., später unter Zugabe von Brei wog das Kind 7620 g und war 65 cm lang.

Bei den meisten chronischen Ernährungsstörungen waren aber die Gewichtszunahmen bei reiner MSM.-Ernährung nicht genügend, oft bestand auch eine Neigung zu Dyspepsie, einmal erlebten wir auch eine alimentäre Intoxikation.

Wir gaben deshalb bei dieser Gruppe die Versuche mit reiner MSM.-Ernährung auf und wandten die Zwiemilchernährung mit Frauenmilch und MSM. an. Nebenbei sei erwähnt, daß wir mit der von *Schiff* und *Mosse*[3]) empfohlenen Halbmilchsäuremilch bei chronischen Ernährungsstörungen keine besseren Erfolge hatten als mit MSM. Bei Durchfallserkrankungen wirkt sie auch antidyspeptisch, ihre Wirkung ist aber weniger zuverlässig als die der MSM.

Die Kombination Frauenmilch-MSM., gewöhnlich anfangs zu gleichen Teilen, später die Frauenmilch Flasche für Flasche durch MSM. ersetzend, zeitigte bei allen chronischen Ernährungsstörungen durchweg die besten Erfolge. Es handelte sich um Säuglinge, die durch langwierige Infekte, auf Grund einer angeborenen Lues, durch langdauernde insuffiziente Ernährung, durch konstitutionelle Erkrankungen (wie Leinersche Dermatitis) in ihrer Entwicklung erheblich zurückgeblieben waren. In diesen Fällen wurde die Ernährung in der eben beschriebenen Weise mindestens vier Wochen, meist aber viele Monate hindurch durchgeführt, vom 6. Monat ab selbstverständlich unter Zufütterung von Brei und Gemüse. Die Frauenmilch verschwand je nach dem Alter 6—10 Wochen nach Einleitung der Behandlung aus der Nahrung. Alle Kinder entwickelten sich gut, überstanden die verschiedenartigsten Infekte leicht, ihr Aussehen entsprach nach kurzer Zeit dem normaler Brustkinder. Die statischen Funktionen wurden meist etwas verspätet, aber immer zufriedenstellend, ausgebildet. Neigung zu Dyspepsie wurde sehr selten beobachtet, eher Neigung zu Kalkseifenstühlen. Niemals aber entwickelte sich ein Milchnährschaden. Bei ganz jungen Säuglingen wurde in der ersten Zeit der MSM.-Ernährung mitunter Neigung zum Spucken beobachtet, ohne daß die Gewichtszunahme beeinträchtigt wurde. Diese Erscheinung haben wir auch bei Zwiemilchernährung mit Buttermehlnahrung häufig beobachtet, ohne daß sie uns veranlaßt hätte, auf diese

Ernährung zu verzichten. Ein Vergleich der Buttermehlnahrung mit der MSM. im Rahmen der Zwiemilchernährung dystrophischer Säuglinge ist außerordentlich schwierig. Wir halten sie für gleichwertig. Wir sahen Fälle, bei denen Buttermehlnahrung keine Gewichtszunahme bewirkte und MSM. sofort zum Gedeihen führte; eber ebenso oft die umgekehrte Erscheinung. Man muß also von Fall zu Fall entscheiden.

Ernährungsversuche mit Zitronensaftmilch.

Bei einer Reihe von Ernährungsstörungen haben wir auch die von den Amerikanern *Heß* und *Matzner*[8]) angegebene Zitronensaftmilch (ZSM.) angewandt. Wir haben der sterilisierten Vollmilch 2,5% Zitronensaft zugesetzt. Diese Säuremenge bewirkte keine sichtbare Gerinnung, auch wenn die angesäuerte Milch 30 Minuten bei 60° C gehalten wurde. Der Titrationswert gegen n/10 NaOH (Indikator: Phenolphthalein) war:

von 10 ccm Zitronenmilch	4,1 ccm
von 10 ccm Milchsäuremilch . . .	5,9 ccm
von 10 ccm Vollmilch	1,9 ccm

Das HCl-Bindungsvermögen der ZSM. betrug etwa 9,3 ccm n/10 HCl für 10 ccm (Indikator: Dimethylamidoazobenzol), also etwas mehr als das der Frauenmilch, aber weit weniger als das der Kuhmilch. — Die ZSM. ist nicht so haltbar wie die MSM. Sie gerinnt bei offenem Stehen im Zimmer nach mehreren Stunden grobflockig und muß deshalb auf Eis aufbewahrt werden. Der angesäuerten Milch werden noch 6% Zucker zugesetzt. Die amerikanischen Autoren empfehlen noch den Zusatz eines Eigelbs pro Liter.

Auch die ZSM. wurde von sämtlichen Kindern sehr gern genommen, auch wieder gerade von sonst appetitlosen. Sie schmeckt auch dem älteren Kind und dem Erwachsenen ausgezeichnet und ist im Sommer, kalt getrunken, sehr erfrischend. Sie wird auf der internen Abteilung den Erwachsenen gern gegeben.

Wir gaben sie Säuglingen bei akuter Dyspepsie, besonders bei parenteralen Störungen (multiple Abszesse, Pertussis, Pyurie), um gleichzeitig durch die C-Vitaminzufuhr die Resistenz zu steigern. In den ersten 3 Lebensmonaten war die Ernährung mit ZSM. allein nicht befriedigend, als Zwiemilchernährung mit Frauenmilch zu gleichen Teilen aber sehr erfolgreich. Vom

4. Monat ab hatten wir mit ZSM. allein durchweg ausgezeichnete Erfolge, die denen mit MSM. vollkommen gleichkamen. Bei einer Intoxikation alimentären Ursprungs setzten wir erst im Stadium des Gewichtsstillstandes mit der ZSM. ein, indem wir die Frauenmilch nach und nach durch sie ersetzten. Allzu schnelles Vorgehen ist bei diesen Fällen zu widerraten. Die Stühle der dyspeptischen Kinder wurden in der gleichen günstigen Weise und ebenso schnell beeinflußt, wie wir es bei der MSM.-Ernährung beschrieben haben.

Überraschend gut gediehen dystrophische Säuglinge bei ZSM.-Ernährung, besonders wo schwere und langwierige Infekte die Ursache des bisherigen Nichtgedeihens waren. Bei dekomponierten Fällen begannen wir immer vorsichtig mit Zwiemilchernährung. Wir sahen keinen einzigen Mißerfolg. Die Gewichtszunahme setzte meist sofort ein und hielt bei monatelanger Beobachtung an. Längenzunahme; Festigung des Turgors, Besserung der Hautdurchblutung und Zunahme des Fettpolsters waren in allen Fällen befriedigend.

Die Zahl der mit ZSM. behandelten Fälle, die für diese Arbeit verwertet wurden, beträgt 42. Diese Zahl, wie die der mit MSM. behandelten Fälle, bezieht sich nur auf unsere Erfahrungen im ersten Jahr der Anwendung. Inzwischen haben wir beide Nahrungen zwei weitere Jahre als wichtigste Heilnahrungen unserer Säuglingsabteilung beibehalten, unter völliger Ausschaltung der Eiweiß- und Buttermilch; in dieser Zeit hat sich die Zahl der mit MSM. und mit ZSM. behandelten Fälle mindestens verdreifacht. Unsere günstigen Erfahrungen des ersten Jahres haben sich weiterhin durchaus bestätigt und uns zur genauesten Abgrenzung der Indikationen geführt:

Die MSM. ist indiziert bei allen Formen von Durchfallserkrankungen des Säuglings- und Kleinkindesalters, besonders auch bei den infektiösen Enteritiden. Nur innerhalb der zwei ersten Lebensmonate empfiehlt es sich, sie mit Frauenmilch zu kombinieren. Bei Intoxikationen im ersten Jahr darf die MSM. erst in der Zeit der beginnenden Reparation gegeben werden. Bei älteren Kindern kann sie auch im Stadium der Intoxikation gegeben werden.

Bei chronischen Ernährungsstörungen ist die MSM. nur in Verbindung mit Frauenmilch zu verwenden, bei schweren chronischen Ernährungsstörungen junger Säuglinge ist sie kontraindiziert.

Die ZSM. ist indiziert bei allen akuten Durchfallserkrankungen, besonders aber bei parenteralen Dyspepsien. Bei chronischen Ansatzstörungen, besonders auf Grund von Infekten, ist sie ganz besonders angezeigt, in den ersten zwei Monaten in Verbindung mit Frauenmilch, später als Alleinnahrung.

Theoretisch ist die gute Wirkung beider Nahrungen zu begründen:

1. durch ihren Säuregehalt, dadurch schnelle Entleerung des Magens, antiseptische Wirkung, die Milchsäure speziell steigert den Stoffwechsel [*Klotz*[9])];

2. durch ihre feinflockige Gerinnung, dadurch schnellere und intensivere Pepsinverdauung [*Schade*[10]), *Fr. Müller*[11])];

3. durch ihren hohen kalorischen Wert (etwa 1000 cal pro Liter).

Praktisch ist von besonderer Bedeutung, daß beide Nahrungen wegen ihres hohen Eiweiß- und Fettgehaltes auch für die Dauerernährung geeignet sind. Bei der ZSM. kommt noch die resistenzfördernde Wirkung des C-Vitamins dazu. Beide Nahrungen können auch bei dyspeptischen Störungen von vornherein mit Kohlehydraten voll angereichert werden. Sie besitzen den von *Czerny-Keller*[1]) gelobten Vorzug aller Sauermilchen: während man mit anderen Nahrungen in der Reparation tastend vorgehen muß, ist bei Sauermilch rapider Übergang zu kalorienreicher und kohlehydratreicher Nahrung möglich.

Die antidyspeptische Wirkung beider Nahrungen zeigt sich in der regelmäßig und schnell einsetzenden Besserung der Stühle.

In Deutschland haben die MSM. und ZSM. noch wenig Beachtung erfahren. Nur *Schiff* und *Mosse*[3]) haben der MSM. eine ausführliche Untersuchung gewidmet. Allerdings sind ihre Resultate durchaus nicht so, daß sie sich für die in zahlreichen amerikanischen Arbeiten gerühmte Nahrung [*M. C. Field*[12]), *M. Gleich*[5]), *V. T. Weeks*[13]), *Johnson*[14]) u. a.] einsetzen könnten. Nach unseren Erfahrungen leisten die mit Milchsäure und Zitronensaft angesäuerten Vollmilchen Besseres als die sauren Milchmischungen, wie sie von *Schiff* und *Mosse*[3]), in anderer Modifikation von *Adam*[15]) empfohlen wurden. Wir haben auch diese Nahrungen in zahlreichen Fällen angewandt, sind also zu Vergleichsurteilen berechtigt. Hierbei ist der klinische Eindruck maßgebend, besonders die langdauernde

Beobachtung. Es wäre sicher ein Rückschritt, wenn, wie *Schiff* und *Mosse*[3]) voraussehen, man sich von theoretischen Erwägungen verleiten ließe, die Sauermilch zugunsten der alkalisierten Milch aufzugeben.

Die Sauermilch ist unser wichtigstes Hilfsmittel in der Therapie der Ernährungsstörungen des Säuglings, und hat u. E. in der MSM. und der ZSM. ihre bisher vollkommenste Form gefunden.

Literaturverzeichnis.

1) *Czerny-Keller*, Des Kindes Ernährung usw. 2. Aufl. 1923. — 2) *Mariott* und *Davidson*, Amer. journ. of the med. ass. 81. 1923. S. 2007. — 3) *Schiff* und *Mosse*, Saure Milchmischungen in der Ernährungstherapie des Säuglings. Abh. a. d. Kinderh. 1924. — 4) *Leichtentritt*, Jahrbuch f. Kinderh. Bd. 94. S. 2. — 5) *Morris Gleich*, Arch. of pediatr. Bd. 41, Nr. 8. 1924. — 6) *Babbott*, Amer. journ. of dis. of children. Bd. 26. S. 486. 1923. — 7) *Faber*, Amer. journ. of dis. of children. Bd. 26. S. 400. 1923. — 8) *Heß* und *Matzner*, Journ. of the amer. med. ass. Bd. 82, 20. 1924. — 9) *Klotz*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 70 und M. M. Wschr. Jahrg. 67. S. 372. — 10) *Schade*, Die physikalische Chemie. — 11) *F. Müller*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 38. Heft 6. 1924. — 12) *M. C. Field*, Arch. of pediatr. Bd. 41, Nr. 8. 1924. — 13) *V. T. Weeks*, Ref. im Ztrbl. f. d. ges. Kinderh. Bd. 19. S. 379. — 14) *Johnson*, Ref. im Ztrbl. f. d. ges. Kinderh. Bd. 19. S. 434. — 15) *Adam*, D. m. Wschr. 1925. Nr. 47.

IV.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Breslau
[Direktor: Prof. Dr. *K. Stolte*].)

Über die Behandlung des kindlichen Diabetes mit Synthalin.

Von

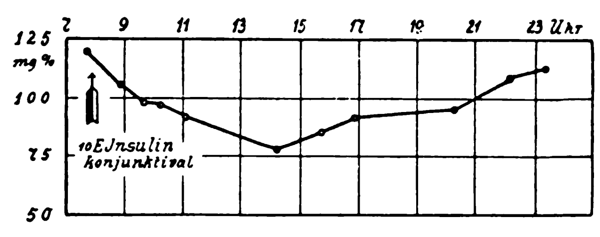
H. HIRSCH-KAUFFMANN und A. HEIMANN-TROSIEN,
Assistenten der Klinik.

Über die Insulinbehandlung diabetischer Kinder, die sich dank dieser Therapie vollkommen wie stoffwechselgesunde Altersgenossen entwickeln, ist in den letzten Jahren mehrfach von pädiatrischer Seite berichtet worden [*Freise*[1–3]), *Priesel-Wagner*[4]), *Heimann-Trosien u. Hirsch-Kauffmann*[5])]. Trotzdem wird immer wieder versucht, eine andere Anwendungsform des *Insulins* zu finden, da eine Heilung des kindlichen Diabetes bisher fraglich erscheint und die tägliche Injektionsbehandlung (eventuell mehrere Spritzen pro die) infolgedessen während des ganzen Lebens fortgesetzt werden muß. Diese Aussicht wirkt auf den Patienten und vor allen Dingen auf seine Umgebung äußerst deprimierend. Eine orale Therapie [***Insulin-Fornet***[6])] hat gänzlich versagt [siehe u.a. *Umber*[7]),[8])]. Durch gleichzeitige orale Gaben von Insulin in einer Saponinlösung[9]) wurde wohl im Tierversuch eine Herabsetzung des Blutzuckers erzielt, bei der Übertragung auf den Menschen erwies sich dieses Verfahren als unzuverlässig. Nach eigenen Versuchen traten dabei sofort erhebliche Zuckermengen im Urin auf.

Auch die Resorption des Insulins von anderen Schleimhäuten aus [nasal rektal, perlingual, vaginal oder durch Inhalation[10–16])] ist zu gering, um praktische Bedeutung zu erlangen. Wir selbst untersuchten tierexperimentell die Wirkung von konjunktival zugeführtem Insulin. Hierbei leitete uns der Gedanke, daß gerade die Konjunktiva für die Resorption gewisser Pharmaka sehr empfänglich ist. So ist z. B. bekannt, daß nach konjunktivalen Atropineinträufelungen nicht nur eine Mydriasis, sondern eine Wirkung auf den gesamten Organismus

auftreten kann. Wir verwandten eine konzentrierte Insulinlösung (1 ccm = 100 Insulineinheiten), die zur Vermeidung jeder Reizwirkung für das Auge ohne Kresolzusatz von der *Firma Kahlbaum* in liebenswürdiger Weise uns zur Verfügung gestellt wurde. Es gelang bei Kaninchen in allen Fällen (62 Tiere), den Blutzuckerspiegel teilweise sehr beträchtlich herabzusetzen. Bei Dosen von 30—50 Einheiten traten mitunter hypoglykämische Reaktionen ein. Die geringste Dosis, die nach unseren Erfahrungen eine wesentliche Senkung des Blutzuckers bewirkte, waren 10 Einheiten (s. Kurve I).

Auf eine praktische Anwendung dieser Methode muß bisher noch verzichtet werden, da die notwendige Insulinmenge zu hoch und die Dosierung ungenau ist.



Kurve 1. Kaninchen, 2,3 kg. 24 Stunden nüchtern.

Da demnach bisher alle Versuche, die Injektionsbehandlung zu umgehen, scheiterten, war die Mitteilung aus der *Minkowskischen Klinik* [Naturforscher-Versammlung 1926 in Düsseldorf[17—20]] über ein wirksames orales Antidiabetikum um so bedeutsamer. Ausgehend von der Beobachtung, daß bei guanidinvergifteten Tieren eine starke Blutzuckersenkung eintritt, versuchten *Frank*, *Nothmann* und *Wagner* durch Einfügung von Seitenketten in das Molekül des Guanidins ein für den Menschen unschädliches Präparat darzustellen, das die den Guanidinen eigentümliche, blutzuckersenkende Wirkung beibehält. Auf Anregung von *Frank* gewann der Chemiker Dr. *Myron Heyn* nach eigener Methode zunächst das *Agmatin*, das bereits von *Kossel* im Heringssperma nachgewiesen worden war. Seine chemische Struktur entspricht dem *Aminobutylenguanidin:*

$$
\begin{array}{l}
NH_2 \\
| \\
C{=}NH \\
| \\
N{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}NH_2 \\
| \\
H
\end{array}
$$

Wenn auch das Agmatin eine gewisse Blutzuckersenkung hervorruft, so war diese Wirkung viel ausgesprochener bei dem nächsten alkylierten Derivat, dem *Aminopentylenguanidin:*

$$
\begin{array}{l}
NH_2 \\
| \\
C{=}NH \\
| \\
N{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}NH_2 \\
| \\
H
\end{array}
$$

Durch weitere Verlängerung der Kette und eine vorläufig noch nicht bekanntgegebene „Abwandlung des Moleküls" kamen die Autoren dann auf ein Präparat, das von der *Firma C. A. F. Kahlbaum* als *Synthalin* in den Handel gebracht wurde. Obgleich es sich hier nicht um eine hormonale Substanz wie beim Insulin handelt, zeigte sich doch schon im Tierversuch, daß durch das Synthalin die Verwertung des Zuckers in den Verbrauchsorganen und seine Speicherung als Glykogen begünstigt wurde; die Wunden pankreasdiabetischer Hunde heilten ebensogut wie bei Insulindarreichung, Azidose und Hyperglykämie verschwanden. Bei der praktischen Anwendung wurden die Ergebnisse der Tierversuche bestätigt. Ein deutlicher Unterschied gegenüber dem Insulin besteht nach *Frank* darin, daß die Blutzuckersenkung nicht sofort, sondern erst nach mehreren Stunden eintritt.

Ein günstiger Einfluß auf die Glykosurie machte sich häufig erst am zweiten Tage, mitunter erst nach längerem Gebrauch des Synthalins geltend. Hieraus ergibt sich, daß das Synthalin, wenn ein sofortiger therapeutischer Effekt notwendig erscheint, z. B. im Koma und Präkoma kontraindiziert ist. Als Vorzug des Synthalins gegenüber dem Insulin wird die länger anhaltende Wirkung angegeben. Trotz Nahrungsaufnahme steigt der Blutzucker im Laufe des Tages nicht an, bleibt bisweilen sogar unter dem Nüchternwert. Die einige Zeit anhaltende Nachwirkung ermöglicht es, nach einigen Synthalintagen einen synthalinfreien Tag ohne Toleranzverschlechterung einzuschalten. Auf Grund dieser Beobachtungen wurde von *Frank* und seinen Mitarbeitern ein bestimmter Behandlungsturnus empfohlen. Das Synthalin wird 3 Tage lang in Dosen von 10 bis 25 mg, der Glykosurie entsprechend, etwa zwei- bis dreimal täglich gegeben. Am vierten Tage folgt eine Pause von 24—36 Stunden. Auf diesen Pausentag wird im Hinblick auf die sonst auftretenden, sehr unangenehmen Intoxikationserscheinungen besonderer Wert gelegt.

Diese Nebenwirkungen äußern sich zunächst in Appetitlosigkeit, Drücken in der Magengegend, beschleunigter Peristaltik und steigern sich bis zu Erbrechen und Durchfällen. Da eine Substitutionstherapie natürlich symptomlos durchgeführt werden muß, ist es nicht wie beim Insulin möglich, jede beliebig hohe Zuckerausscheidung durch Steigerung des Synthalins zum Verschwinden zu bringen. Daher sind für eine Synthalinbehandlung Diabetiker, die nicht mehr als 40—45 g Zucker pro die ausscheiden, am geeignetsten. In den schwereren Fällen ist eine Kombination mit Insulin möglich, wodurch mitunter 40 bis 60 Einheiten Insulin gespart werden konnten. *Frank, Nothmann* und *Wagner* fanden, daß durch 1 mg ihres Präparates ca. 1,25 g Zucker im Organismus verwertet werden, 1 mg Synthalin also etwa einer Insulineinheit entspricht. Andere Autoren [*Jansen* und *Baur*[21])] berechneten aus den Durchschnittswerten der Glykosurien während der synthalinfreien und der Synthalinperiode, daß durch 1 mg Synthalin 0,015—0,7 g Zucker kompensiert wurden. Daß die beim Erwachsenen gebräuchliche Berechnungsmethode (eine Einheit äquivalent 1,0—1,5 g ausgeschiedenem Zucker) bei Kindern nicht möglich ist, haben wir schon verschiedentlich betont.

Die Wirksamkeit des Insulins kann bei Kindern bedeutend stärker sein; mitunter gelingt es, durch eine Einheit 6 g Zucker zum Verschwinden zu bringen. Hiernach kann es von vornherein zweifelhaft erscheinen, ob man das Insulin durch Synthalin ersetzen soll, es sei denn, daß auch bei Kindern durch das Synthalin eine größere Zuckermenge kompensiert werden kann als bei Erwachsenen. Außerdem ist zu befürchten, daß die toxischen Nebenerscheinungen bei Kindern besonders hervortreten. Würde man z. B. bei einem Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht zur Beseitigung einer gewissen Zuckermenge 75 mg Synthalin gebrauchen, so würde diese Menge 1,07 mg pro Kilogramm Körpergewicht betragen. Wollte man bei einem Kinde von etwa 15 kg Körpergewicht die gleiche Zuckermenge beseitigen, so müßte man pro Kilogramm Körpergewicht 5 mg Synthalin zuführen. Eine solche Dosierung wäre von vornherein unmöglich, mehr als 1,5 mg Synthalin pro Kilogramm Körpergewicht dürfen ebenso wie beim Erwachsenen erfahrungsgemäß auch beim Kinde nicht gegeben werden. Trotz der eben geschilderten Schwierigkeiten mußten wir bei unsern klinischen Patienten einen Versuch mit der Synthalinmedikation wagen, da ja aus den oben erwähnten Gründen jede erfolgreiche orale

Therapie einen großen Gewinn für die Kinder bedeutet und außerdem wir auf diese Weise die mitunter trotz vorsichtigster Dosierung des Insulins auftretende Komplikation, die Hypoglykämie, vermeiden. Bei reiner Synthalinbehandlung ist bisher nur von *Morawitz* in einem Falle [Nr. XI[22])] ein dem hypoglykämischen Komplex ähnliches Symptomenbild beobachtet worden. Von anderen Autoren wurden Hypoglykämien nur bei der Kombinationstherapie vereinzelt gesehen (*Frank* u. a.). Daher entschlossen wir uns, ebenso wie andere pädiatrische Kliniken, im Herbst vorigen Jahres zur Synthalinanwendung.

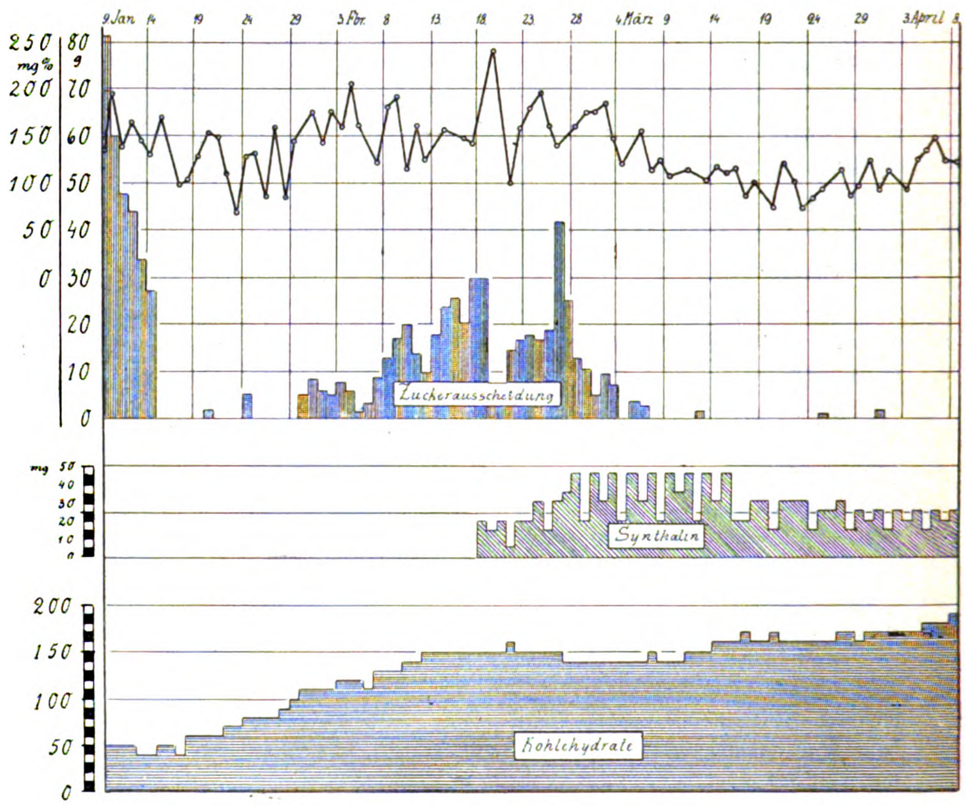
In unserer Klinik befinden sich Kinder jeden Alters, leichte und schwere Fälle mit verschieden langer Dauer der Erkrankung. Einige Kinder, denen wir Synthalin gaben, waren bisher nur diätetisch behandelt, es gelang aber nicht mehr, sie bei einer ausreichenden Kost aglykusorisch zu halten, andere erhielten schon seit verschieden langer Zeit Insulin.

Wir geben zuerst einen Auszug aus der Krankengeschichte eines 12jährigen Mädchens wieder, das rein diätetisch behandelt wurde:

H. H., 10 Wochen vor der Aufnahme trank das Kind auffallend viel, besonders nachts, und nahm seit dieser Zeit an Gewicht ab. Der Arzt stellte 6% Zucker fest und veranlaßte die Aufnahme in eine Privatklinik. Dort soll das Mädchen angeblich täglich eine Tablette Synthalin à 10 mg und Sonntags eine Tablette à 25 mg ohne irgendeine Pause erhalten haben. Nach achttägiger Einstellung verschwand die Zuckerausscheidung bei ambulanter Behandlung nicht vollständig, das Kind fühlte sich sehr matt und hatte keinen Appetit. Aus diesem Grunde brachten es die Eltern in unsere Klinik.

Es handelte sich um ein mittelkräftiges Mädchen in mäßigem Ernährungszustand ohne pathologischen Befund an den inneren Organen. Gewicht 30,5 kg. Im Urin 5% Saccharum, Azeton +, Azetessigsäure —, Blutzucker bei der Aufnahme 0,226% vor dem Mittagessen. Am nächsten Tage schied das Kind bei einer Kost von 51 g Kohlehydraten, 58 g Fett und 24 g Eiweiß 82 g Zucker und 1,23 g Gesamtazeton aus. Da der Zustand nicht bedrohlich erschien, sahen wir trotz der negativen Kohlehydrattoleranz keinen Grund zur sofortigen Insulinbehandlung. Bei der gleichen Kost verringerte sich die Zuckerausscheidung bis auf 44 g, die Azetonurie schwankte zwischen 0,4 und 1,08 g. Um das Kind möglichst schnell zu entzuckern, gaben wir einige Tage nur Gemüse, dazu 30 g Fleisch, 20 g Speck und 50 g Butter und, um das kalorische Defizit auszugleichen, 80 g Salabrose. Bereits nach 5 Tagen war das Kind zucker- und azetonfrei. Wir begannen nun langsam die Nahrungskohlehydrate zu steigern und erreichten, daß das Kind bei einer Kost von 34 g Eiweiß, 59 g Fett und 77 g Kohlehydraten zuckerfrei war. Der Nüchternblutzucker hatte fast normale Werte (0,080—0,130%). Bei dieser Kost klagte die Patientin ständig über starken Hunger, bei weiterer Zulage trat wieder Zucker im Urin auf. Aus diesem Grunde mußten wir von der

rein diätetischen Behandlung absehen. Wir beschlossen, eine den Bedürfnissen des Kindes angepaßte Nahrung zu geben und den Zuckerhaushalt durch Synthalin im Gleichgewicht zu halten. Vor Beginn der Synthalineinstellung erhielt das Kind eine Kost von 44 g Eiweiß, 60 g Fett, 152 g Kohlehydrate + 30 g Salabrose (Gesamtkalorien 1461, Energiequotient 46), und schied dabei 18—30 g Zucker aus. Keine Azetonurie. Bei vorsichtigem Beginn mit ganz kleinen Dosen von 5—10 mg Synthalin zeigte es sich, daß das Mittel gut vertragen wurde, so daß die Dosis gesteigert werden konnte. Erst nach 18 Tagen war das Kind zuckerfrei. Auf genaue Einzelheiten der Synthalin-



Kurve 2. H. H., 12 Jahre.

darreichung werden wir später im Zusammenhang eingehen. Das Kind blieb bei Steigerung der Nahrung auf 60 g Eiweiß, 80 g Fett, 180 g Kohlehydrate (Gesamtkalorien 1800, Energiequotient 55) weiter zucker- und azetonfrei. Diese Kostzulage war notwendig, weil im Laufe der Synthalinbehandlung wieder über Hunger geklagt wurde. Seit der Aufnahme war das Körpergewicht um 3 kg im Laufe von 1/4 Jahr angestiegen.

Aus Kurve II ist die Zuckerausscheidung bei der verschiedenen Kohlehydratbelastung mit und ohne Synthalin ersichtlich.

Versuchsweise ließen wir das Synthalin nach mehrmonatiger Behandlung weg; da schon nach wenigen Tagen eine Glykosurie bis 27 g bei derselben Kost auftrat, gaben wir sofort wieder Synthalin, das in einigen Tagen zur Entzuckerung führte.

Bei diesem Kinde ließ sich von vornherein vermuten, daß eine Synthalinbehandlung ohne große Schwierigkeiten durchführbar sein würde, da bei dem 12 Jahre alten Mädchen eine ähnliche Reaktionsweise wie beim Erwachsenen erwartet werden konnte. Doch erzielten wir ähnliche gute Erfolge auch bei jüngeren Kindern.

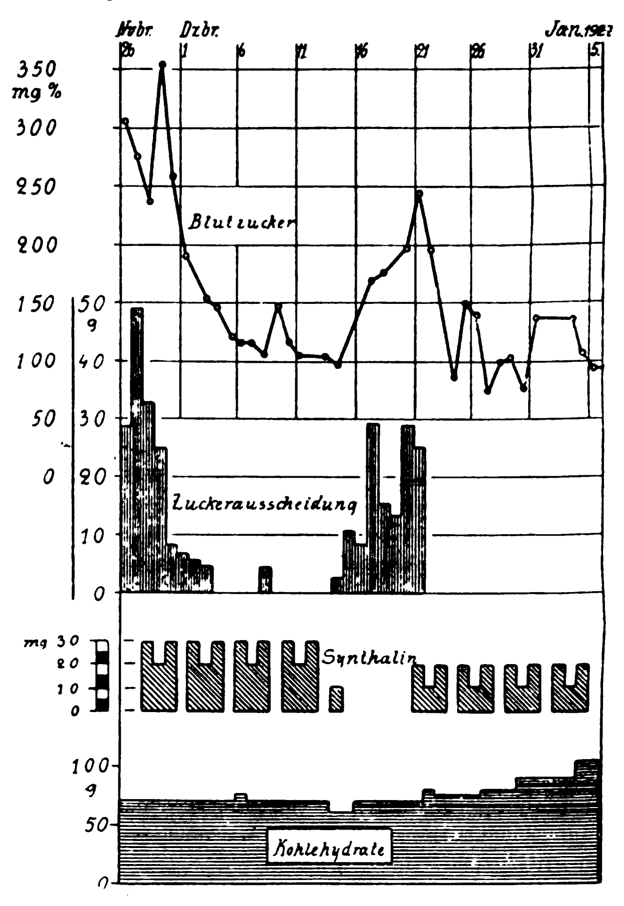
Im folgenden teilen wir die Krankengeschichte eines 5-jährigen Knaben K. B. in aller Kürze mit:

Im Anschluß an einen Schnupfen traten 8 Wochen vor der Aufnahme Polydipsie mit Polyurie und Nykturie und zeitweise Heißhunger auf. Dabei nahm das Kind an Gewicht ab und war auffallend müde. Da der Zustand sich trotz sorgfältiger Pflege dauernd verschlechterte, wurde ein Arzt aufgesucht, der Zucker im Urin feststellte und das Kind der Klinik überwies.

Bei der Aufnahme fand sich kein pathologischer Befund an den inneren Organen; das Kind war hochgradig abgemagert (Gewicht 17 kg), hatte stark gerötete Wangen, roch nach Azeton, war müde und schläfrig. Am nächsten Tage Nüchternblutzucker 0,307%. Bei Aufnahme von 27 g Eiweiß, 50 g Fett, 68 g Kohlehydraten und 50 g Salabrose (1117 Kalorien, Energiequotient 65) wurden 50 g Zucker und 416 mg Gesamtazeton ausgeschieden. Da das Befinden des Kindes sehr schlecht war und das Auftreten eines präkomatösen Zustandes möglich erschien, versuchten wir keine längere diätetische Einstellung, sondern gaben schon am dritten Tage nach der Aufnahme Synthalin. Das Präparat wurde ohne Nebenwirkungen vertragen, obgleich wir hier sogar versuchsweise über die als Höchstgrenze von uns eingangs bezeichnete Dosis von 1,5 mg Synthalin pro Kilogramm Körpergewicht hinausgingen. Der Knabe erhielt zeitweilig 30 mg täglich bei 17,5 kg Gewicht. Unter der Synthalintherapie besserte sich der Zustand rasch, nach 7 Tagen verschwand die Zucker- und Azetonausscheidung, so daß weitere Nahrungszulage (Kohlehydrate bis 120 g) möglich war. Blutzucker dabei normal (0,070—0,120%). Während des Klinikaufenthaltes machte das Kind eine schwere fieberhafte Bronchitis und Parotitis durch, ohne daß eine nennenswerte Glykosurie auftrat. Seit Mitte Februar wird die Behandlung ambulant durchgeführt. Der Junge besucht seit Ostern die Schule. Bis auf eine kurze Durchfallstörung, die ohne Aussetzen des Synthalins bei vorübergehender Diätbeschränkung (Reisschleim, Eichelkakao) abklang, befindet sich das Kind wohl und nimmt weiter an Gewicht zu (zurzeit 20 kg).

Bei dem eben erwähnten Knaben, den wir ohne vorherige Bestimmung der Toleranz aus oben genannten Gründen sofort mit Synthalin behandelten, lag natürlich die Frage besonders nahe, ob die Toleranz nicht so weit gebessert war, daß das Kind auch ohne Synthalin zuckerfrei blieb, da wir ja auch bei rein diätetischer Behandlung deutliche Toleranzsteigerungen feststellen können (siehe z. B. Krankengeschichte von H. H.). Aus dieser Überlegung setzten wir auch hier vorübergehend das Synthalin ab. Dabei trat schon am nächsten Tage eine Glykosurie von 9 g auf, die im Laufe von 5 Tagen bis auf 30 g stieg,

so daß wir nun, um das Kind nicht schwerer zu schädigen, sofort wieder mit der Synthalinmedikation begannen und dadurch bald wieder Aglykosurie erzielten. Diese Beeinflussung der Glykosurie soll Kurve III veranschaulichen. Gleichzeitig gibt sie ein Bild von dem Verlauf der Nüchternblutzuckerkurve vor und unter Synthalingaben.



Kurve 3. K. B., 5 Jahre.

Bei den beiden bisher erwähnten Patienten handelt es sich um einen erst seit kürzerer Zeit bestehenden Diabetes mit relativ geringer Zuckerausscheidung. Eine Insulinbehandlung hatte noch nicht stattgefunden. Diese Fälle sind nach unserer Erfahrung für die Synthalindarreichung am geeignetsten.

Die Diät gestalten wir bei der Synthalinbehandlung ebenso, wie wir sie in früheren Arbeiten beim Insulin mehrfach angaben[23]), [24]): Wir bringen die Kinder auf eine *ihrem Alter ent-*

sprechende, vollkommen gemischte Kost, wobei wir ihre Wünsche berücksichtigen und auch das Eiweiß nicht wesentlich beschränken. In einzelnen Fällen sind wir über 2 g pro Kilogramm Körpergewicht hinausgegangen, wie es ja schon in der Vorinsulinzeit von *Kleinschmidt*[25]) empfohlen wurde und jetzt auch von *Umber*[26]), *v. Noorden-Isaak*[33]) uns von amerikanischer Seite für jugendliche Diabetiker angegeben wird. Irgendwelche Nachteile bei dieser richtig dosierten gemischten Kost sahen wir nicht; dadurch, daß wir eingreifende diätetische Vorschriften vermieden, hatten wir die Möglichkeit, daß auch in unbemittelten Kreisen die sich ja über Jahre erstreckende Behandlung durchgeführt werden kann.

Ebenso wie bei der Insulintherapie bei den Kindern nur eine individuelle Dosierung befriedigende Resultate ergibt, konnten wir uns bei der Synthalinmedikation auch nicht an die von *Frank* und seinen Mitarbeitern angegebenen Schemata[19]) halten. Zunächst zeigte es sich, daß die im Handel befindlichen Synthalintabletten von 10 mg eine feinere Dosierung nicht erlauben. Auf unseren Wunsch wurden daher von der Firma Kahlbaum in liebenswürdiger Weise Tabletten von 5 mg hergestellt*). Wir glauben, daß sich dadurch die Synthalinbehandlung auch bei Kindern erfolgreich gestalten läßt.

Auf Grund unserer Erfahrungen beginnen wir jetzt die Synthalintherapie mit diesen kleinen 5-mg-Tabletten. Die Höchstdosis von 1,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht wird dabei nicht immer erreicht, da häufig unangenehme Begleiterscheinungen eine so weitgehende Steigerung unmöglich machen. An anderen Kliniken ist allerdings beobachtet worden, daß die Kinder sogar höhere Dosen als die von *Frank* für Erwachsene angegebenen ohne dauernde Nebenwirkung gut vertragen[27]). Worin der Grund für diese verschiedene Empfindlichkeit liegt, läßt sich schwer beurteilen. Wir sahen anfänglich bei sämtlichen Kindern unangenehme Nebenwirkungen auftreten, die sich meist in plötzlichem Erbrechen äußerten. Bei den meisten unserer Patienten konnten wir trotzdem die Behandlung ohne Unterbrechung fortsetzen, indem wir die Synthalindosen verringerten; nur in ganz wenigen Fällen, die wir weiter unten noch genauer schildern werden, waren wir genötigt, diese Therapie abzusetzen.

Die Wirkung des Synthalins setzt niemals so prompt ein wie beim Erwachsenen. *H. Strauß*[28]) beobachtete bei Gesunden

*) Neuerdings benutzen wir versuchsweise sogar Tabletten von 1 mg.

und leichten Diabetikern bereits 1—1½ Stunden nach Synthalindarreichung ein deutliches Absinken des Blutzuckerwertes (*sogenannte paradoxe Frühwirkung*), *Umber*[29]) nimmt an, daß die Hauptwirkung des Synthalins bereits nach 8—9 Stunden eintritt. Auf jeden Fall soll am zweiten Tage eines Synthalinturnus eine deutliche Synthalinwirkung vorhanden sein. Aus diesem Grunde empfiehlt *Frank* bei gleichzeitiger Insulintherapie eine Reduktion der Dosis um je 5 Einheiten am zweiten Tage. Wie leicht ein derartig schneller Insulinabbau bei Kindern einen Mißerfolg des Synthalins vortäuschen kann, sollen folgende Krankengeschichten zeigen:

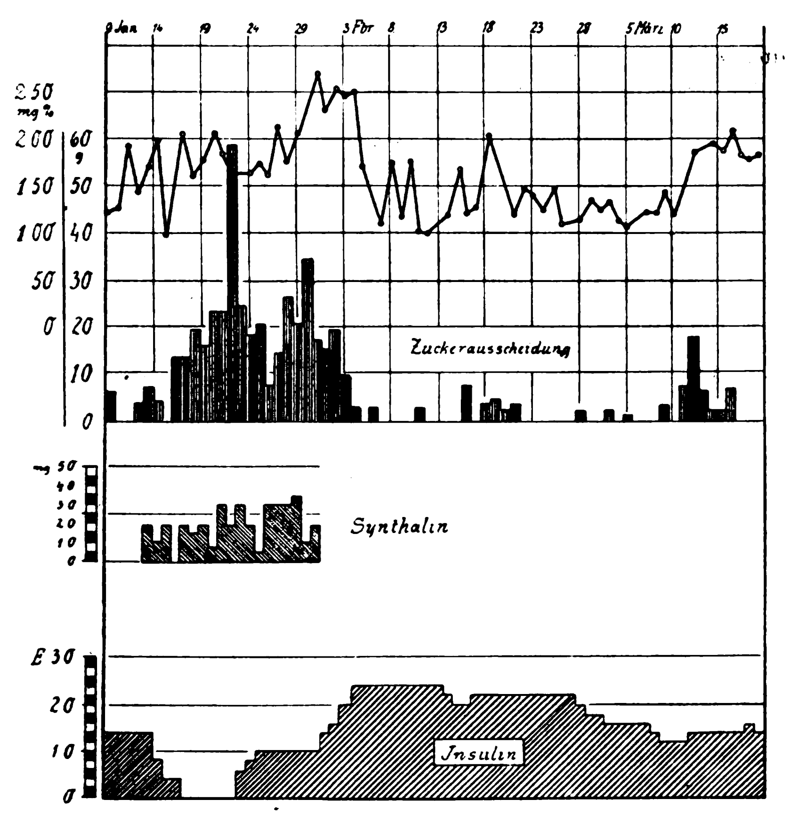
Kind Gerhard H., 5½ Jahre, Diabetes besteht seit 1¾ Jahren. Bei einer Kost von 44 g Eiweiß, 80 g Fett, 120 g Kohlehydraten und 30 g Salabrose (Energiequotient 84) und 14 Insulineinheiten annähernd im Stoffwechselgleichgewicht. Geringe Glykosurie: 4—8 g. Am zweiten Tage des Synthalinturnus verringerten wir die Insulindosis um 6 Einheiten, am nächsten Tage um weitere 4 Einheiten, blieben bei diesen 4 Einheiten noch am folgenden Pausentag und versuchten schon im zweiten Synthalinturnus ohne Insulin auszukommen. Dabei stieg die Glykosurie erheblich an, erreichte am zehnten Tag der Synthalinbehandlung 60 g, Azeton und Azetessigsäure +, so daß wir jetzt zunächst langsam Insulin zulegten. Trotzdem gelang es nicht, das Kind aglykosurisch zu machen. Wir setzten daher das Synthalin ab und mußten die Insulinmengen bis auf 24 Einheiten steigern. Erst nach längerer Zeit war das Kind mit 14 Einheiten wieder zuckerfrei (siehe Kurve IV).

Ähnliches sahen wir bei einem gleichaltrigen Knaben R. H., der bei 36 Insulineinheiten noch geringe Zuckermengen (4—7 g) ausschied. Im Laufe von 10 Tagen reduzierten wir die Insulindosis um je 2 Einheiten, so daß das Kind vom zehnten Tag ab neben dem Synthalin noch 12 Einheiten Insulin bekam. Die Glykosurie stieg dabei auf 28 g an. Trotzdem wir bei einem Gewicht von 19 kg nur zweimal 10 mg Synthalin täglich gaben, also nicht überdosierten, wurde der Junge appetitlos und erbrach wiederholt, so daß wir eine Woche später das Synthalin wieder absetzen mußten.

Die schlechte Wirksamkeit des Synthalins war bei diesem Knaben bestimmt auf einen Dosierungsfehler zurückzuführen. Ein Vierteljahr später versuchten wir die Synthalinbehandlung mit kleinsten Dosen (ein- bis zweimal täglich 5 mg Synthalin) bei 30 Insulineinheiten und einer Kost, die um 10 g Kohlehydrate reicher war als bei der ersten Versuchsreihe. Am zweiten Tage trat bei dem Kinde eine ganz leichte hypoglykämische Reaktion ein, wir gaben daher 8 Einheiten Insulin weniger. Die hypoglykämische Reaktion können wir aber nicht mit Sicherheit auf die Synthalinwirkung zurückführen, da dieses Kind in seinen Blutzuckerwerten stets große Schwankungen zeigte und zu leichten Hypoglykämien neigte. Die plötzliche Herabsetzung der Insulindosis hatte eine Zuckerausscheidung von 9 g zur Folge, so daß wir vorübergehend das Insulin wieder steigern mußten. Erst nach fünfwöchiger Behandlung war das Kind mit 10 Einheiten — es waren also 20 Einheiten gespart — bei gleichzeitiger Synthalinbehandlung im Stoffwechselgleichgewicht.

Dieselbe Beobachtung machten wir bei dem 12½ Jahre alten Knaben V. St., der zur Verwertung einer Kost von 86 g Eiweiß, 130 g Fett, 243 g

Kohlehydraten (Energiequotient 52) etwa 60 Einheiten benötigte. Auf Wunsch der Eltern sollte eine Umstellung auf Synthalin innerhalb von 3 Wochen während der Osterferien erfolgen, um eine Schulversäumnis durch längeren klinischen Aufenthalt möglichst zu vermeiden. Wir konnten daher nicht mit einer vorsichtigen Dosierung kleinster Synthalinmengen beginnen, sondern entschlossen uns zunächst zu einem Synthalinturnus von 50 mg Synthalin innerhalb von 4 Tagen, den wir bald auf 100 mg steigerten. Hierbei litt das an und für sich neuropatische Kind stark an Übelkeit und Appetitlosig-



Kurve 4. G. H., 5½ Jahre.

keit, so daß es nur einen geringen Teil der ihm vorgesetzten Speisen aß. Als wir dann zu einem Synthalinturnus von insgesamt 70 mg in 4 Tagen übergingen, verschwanden zunächst diese unangenehmen Nebenerscheinungen; das Kind hatte wieder etwas mehr Appetit, seine Kost war aber noch im Vergleich zur ursprünglichen Diät um etwa 60 g Eiweiß, 50 g Fett und 100 g Kohlehydrate verringert. An Insulin wurden teils durch die Synthalinzufuhr, zum größten Teil aber wohl durch spontane Nahrungsbeschränkung 40 Einheiten gespart. In dieser Zeit hatte das immerhin sehr kräftige Kind etwa 2 kg abgenommen.

Wenn auch gerade bei sensiblen Patienten, wie es von internistischer Seite immer wieder betont wird, eine Synthalinbehandlung wegen Neigung zum Erbrechen häufig versagt, so

dürfte in diesem Falle die aus oben genannten Gründen versuchsweise angewandte falsche Methode die vorläufig schlechte Ansprechbarkeit auf das *Frank*sche Mittel bedingen.

Ein deutlicher Beweis dafür, daß bei insulinvorbehandelten Kindern bei der Umstellung auf Synthalin es erst nach Wochen gelingt, die Insulindosis nennenswert herabzusetzen, sahen wir bei dem 7jährigen Knaben F. N.:

Das Kind steht etwa 1 Jahr in Insulinbehandlung. Im Dezember 1926 hatten wir versucht, die Synthalinmedikation mit zweimal 10 mg zu beginnen, mußten aber wegen heftigen Erbrechens schon nach 2 Tagen davon Abstand nehmen. Erst Ende Januar wiederholten wir den Versuch. Das Kind war bei einer Kost von 43 g Eiweiß, 90 g Fett, 110 g Kohlehydraten (EQ. 65) und 32 Einheiten Insulin zuckerfrei. Im Laufe von 3 Monaten konnten wir die Insulindosis ganz langsam verringern, so daß das Kind jetzt (Anfang Mai) nur 8—10 Einheiten zur Verwertung der gleichen Nahrungsmenge braucht.

Ungünstig sind unsere Resultate bei kleineren Kindern unter 4 Jahren. Hier liegt die wirksame Dosis zu nahe an der Dosis toxica. Bei unsern ersten Versuchen mit Synthalintabletten, à 10 mg an zwei insulinvorbehandelten Kindern im Alter von 2 und 3 Jahren, sahen wir daher nur Versager. Vielleicht würden wir bei unserer jetzigen Behandlungsart mit ganz kleinen Dosen bessere Erfolge erzielen. Wir haben diesen Versuch jedoch noch nicht gewagt, weil die damaligen Mißerfolge zu größter Vorsicht mahnten:

Das 2¼jährige Mädchen St. W. wurde im Laufe der dreiwöchigen Synthalinbehandlung fast vollkommen appetitlos, sah auffallend blaß aus, war apathisch und weinerlich, klagte über starken Durst, roch nach Azeton. Der Nüchternblutzucker war nicht mehr titrierbar (über 700 mg-%). Im Urin wurden reichlich Zucker und Azeton ausgeschieden, so daß längeres Zuwarten aller Wahrscheinlichkeit nach zu einem Koma geführt hätte. Das Kind, das vorher längere Zeit bei 12 Einheiten zuckerfrei war, brauchte zunächst 56 Einheiten bei annähernd gleicher Kost, und erst im Laufe von fast 2 Monaten konnte die Insulindosis auf die anfängliche Menge (12 Einheiten) verringert werden.

Bei dem 3½jährigen Knaben H. G. setzten wir die Synthalinbehandlung nicht solange fort. Das Kind verweigerte schon nach einer Woche fast jegliche Nahrung, war müde, erbrach häufig, machte einen ausgesprochen kranken Eindruck, so daß wir das Synthalin absetzten, obwohl nur eine geringe Zuckerausscheidung und keine Azidose bestand. Alle diese Erscheinungen gingen einige Tage nach Absetzen des Synthalins wieder vollkommen zurück, ein Mehrverbrauch von Insulin war durch die sechstägige Synthalinbehandlung nicht entstanden.

Allerkleinste Synthalindosen (Tabletten à 5 mg) werden auch von jüngeren Kindern vertragen; es ist allerdings fraglich, ob hier eine nennenswerte Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels erzielt wird. Wir gaben diese Dosis bei Kindern, die

sich an und für sich auch diätetisch im Stoffwechselgleichgewicht halten lassen. Für die ambulante Behandlung auswärtiger Patienten schien es uns bisher immer etwas gewagt, die Kinder ohne Insulin zu entlassen. Versuchsweise haben wir jetzt doch diese kleinen Synthalindosen statt des Insulins eingeführt. Etwas Endgültiges über den Erfolg läßt sich nach der verhältnismäßig kurzen Zeit noch nicht sagen.

Nach unsern jetzigen Erfahrungen halten wir für den Beginn einer Synthalinbehandlung Dosen von 5 mg am geeignetsten und richten uns dabei in der Verteilung nach dem von *Frank, Nothmann, Wagner* angegebenen Schema I[19]):

	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
7 Uhr früh	5	5	5	Pause
7 Uhr abends	5	—	5	usw.

Etwa im zweiten Turnus geben wir am zweiten Tage zweimal je 5 mg und auch am Pausentag mittags 5 mg Synthalin. Da dabei selten Aglykosurie erzielt wird, steigern wir einzelne Dosen auf 10 mg, meist vor und nach dem Pausentag — wir bezeichnen den vierten Tag, an dem nur einmal Synthalin gegeben wird, auch weiterhin als Pause —. Sollte nach einem derartigen zwei- bis dreimaligem Turnus noch immer Zucker im Urin vorhanden sein, so erhöhen wir jede Dosis, auch am Pausentag auf 10 mg (siehe Schema).

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.Tag	9.Tag
Früh (7 Uhr) . .	5	5	5	—	5	5	5	—	10
Mittag (12 Uhr) .	—	—	—	—	—	—	—	5	—
Abend (7 Uhr) .	5	—	5	—	5	5	5	—	5

	10.Tag	11.Tag	12.Tag					
Früh (7 Uhr). .	5	5	—		10	10	10	—
Mittag (12 Uhr)	—	—	5		—	—	—	10
Abend (7 Uhr) .	5	10	—	usw., später	10	10	10	— usw.

Eine weitere Steigerung auf 15 mg pro Dosis — anfangs vor und nach dem Pausentag, später alle Tagesdosen (Synthalinturnus dann 105 mg innerhalb von 4 Tagen) — wird nur für ältere Kinder in Frage kommen. 20 mg Synthalin pro Dosis werden auch von ihnen nur in Ausnahmefällen vertragen.

Die Überdosierung zeigt sich zunächst in Mattigkeit, Kältegefühl, Appetitlosigkeit, Durchfällen und sehr bald auch in hef-

tigem Erbrechen. Sehr häufig fiel uns auf, daß die Kinder nach dem Erbrechen sofort wieder munter waren, zu essen verlangten und trotz Weitergabe des Synthalins an diesem Tage nicht mehr erbrachen. Manchmal bestand aber nach dem Erbrechen völlige Appetitlosigkeit. Gegen diese unangenehmen Störungen gaben wir mit gutem Erfolg nach dem Vorschlage von *Adler*[30]) galletreibende Präparate. Irgendwelche Leberschädigungen, auch das Auftreten von Urobilinogen konnten wir zwar bei unsern Kindern nicht beobachten, doch wird das Synthalin zweifellos besser vertragen, seitdem wir regelmäßig eine Tablette *Cholaktol* gleichzeitig mit dem Synthalin geben. Gegenüber anderen Präparaten (Decholin usw.) bevorzugen wir das Cholaktol, weil die Kinder es wegen seines Pfefferminzgeschmacks sehr gern nehmen.

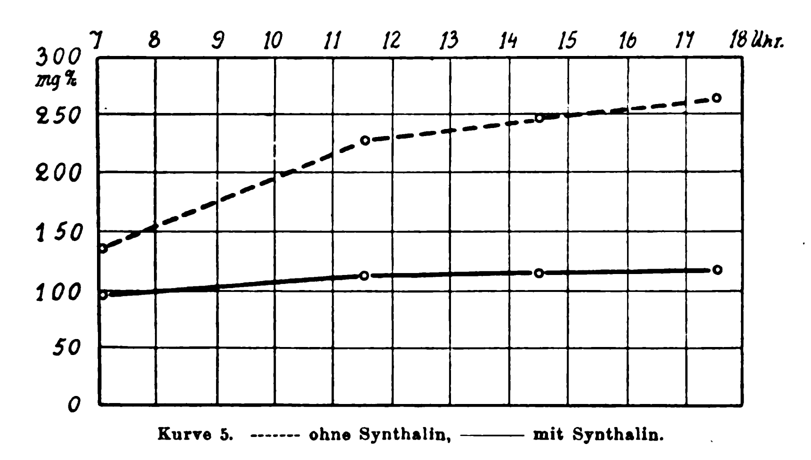
Gelingt es bei der vorsichtigen Dosierung des Synthalins auch nach längerer Zeit nicht, Aglykosurie zu erzielen, oder treten die toxischen Nebenerscheinungen schon bei den kleinsten Dosen ein, dann muß eine kombinierte Insulin-Synthalinbehandlung eingeleitet werden. Meistens genügen kleine Insulindosen, manchmal vier Einheiten vor dem Mittagessen:

Kind Otto G., 7½ Jahr alt, bei einem Synthalinturnus von 15 mg pro Dosis wiederholt Erbrechen, daher Verringerung der Synthalindosen auf 10 mg. Dabei kann keine Aglykosurie erzielt werden. Durch Kombinationsbehandlung mit 4 Einheiten Insulin wird das Kind zuckerfrei. Vorübergehendes Aussetzen des Synthalins unter Beibehaltung von Insulin hat erneut Glykosurie zur Folge, ein Zeichen, daß in der Tat eine kombinierte Wirkung von Synthalin und Insulin vorhanden ist.

Bei der Umstellung insulinbehandelter Kinder auf Synthalin halten wir uns zunächst an die oben angegebenen Prinzipien. Mit der Reduktion der Insulineinheiten beginnen wir frühestens im zweiten Synthalinturnus, wenn das Kind dauernd zuckerfrei war. Wir vermindern täglich die Insulindosis um zwei Einheiten, nur wenn starke Senkungen des Blutzuckers eintreten, muß man zur Vermeidung von hypoglykämischen Reaktionen größere Insulinmengen abbauen. Bei Auftreten von Glykosurien muß eine weitere Insulinreduktion unterbleiben. Auf diese Weise konnten wir 20—30 Einheiten Insulin sparen; niemals ist es uns jedoch gelungen, ein Kind, das längere Zeit mit größeren Insulinmengen vorbehandelt war, vollkommen vom Insulin zu befreien. Immerhin betrachten wir es schon als großen Gewinn, daß man die Zahl der täglichen Injektionen verringern kann. Einen Vorteil sehen wir auch in der Verbilligung der Therapie. Da unsere Kinder zum großen Teile weniger bemittel-

ten Kreisen angehören, stößt die ambulante Insulinbehandlung mitunter auf kaum überwindbare Schwierigkeiten. Schon aus diesem Grunde müssen wir versuchen, alle unsere Kinder allmählich auf Synthalin umzustellen.

Mit dem Synthalin erzielten wir die besten Erfolge bei Kindern, deren Diabetes erst kurze Zeit bestand, die aber bei rein diätetischer Behandlung auf die Dauer nicht mehr im Stoffwechselgleichgewicht blieben. Nur bei diesen Fällen kann man eindeutig eine Wirkung des Synthalins auf den Blutzucker feststellen. Wir bestimmten an vier aufeinanderfolgenden Tagen bei rein diätetischer Behandlung und ebenso später nach Einsetzen der Synthalintherapie mehrmals täglich den Blutzucker [Methode nach *Hagedorn-Jensen*[31])]. Aus den Mittelwerten ergab sich folgende Kurve (Kurve V). Die Kost war an den Synthalintagen etwas reicher an Kohlehydraten.



Kurve 5. ------- ohne Synthalin, ——— mit Synthalin.

Zwischen den beiden Kurven liegt ein Zwischenraum von etwa 4 Wochen, denn, wie wir schon wiederholt betonten, wird das Optimum der Synthalinwirkung immer erst nach längerer Zeit erreicht. Hierin besteht unserer Ansicht nach der wesentliche Unterschied dem Erwachsenen gegenüber. Die Mißerfolge, die bisher bei Kindern gesehen wurden, dürften zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß von vornherein mit zu großen Dosen behandelt und bei Anwendung des *Frank*schen Schemas, d. h. raschem Abbau des Insulins schon nach kurzer Zeit eine Wirkung erwartet wurde [siehe Kurven bei *Priesel-Wagner*[32])]. Noch strikter als bei Erwachsenen muß daher betont werden, daß im Koma oder Präkoma das Synthalin bei Kindern kontraindiziert ist.

Die Entwicklung und Gewichtszunahme der Kinder war unter der Synthalinbehandlung nur bei ganz kleinen Patienten bis zu 4 Jahren unbefriedigend. Bei ihnen trat sogar ein beängstigender rapider Gewichtssturz auf, während alle übrigen Kinder am Gewicht zunahmen. Die *schnelle* Gewichtszunahme im Anfang einer Insulinbehandlung, die zwar zum größten Teil auf einer Wasserbindung beruht, erscheint uns aber bei stark unterernährten Kindern von großem Vorteil, so daß wir bei ihnen zunächst auch heute noch eine Insulinbehandlung einleiten und erst später Synthalin geben. Bei den Kindern, bei denen keine strikte Indikation zur dauernden Insulinmedikation besteht, gelingt die Umstellung auf Synthalin ohne Schwierigkeiten. Hier stimmt das Verhalten der Kinder mit dem der Erwachsenen überein, daß leichte Fälle, d. h. solche, die ohne Insulinbehandlung bei mäßiger Diätbeschränkung nur kleine Mengen Zucker ausscheiden und keine erhebliche Toleranzverschlechterung zeigen, am besten auf Synthalin reagieren.

Eine weitere Übereinstimmung mit den Erwachsenen scheint darin zu bestehen, daß bei synthalinbehandelten Kindern während eines Infektes (Schnupfen, fieberhafte Bronchitis, Parotitis) keine nennenswerte Zuckerausscheidung auftritt. Bei kombinierter Behandlung allerdings war auch bei einem leichten Infekt (Schnupfen) der beträchtlichen Zuckerausscheidung wegen (17 g) eine Steigerung der Insulindosen notwendig, wie wir es auch bei reiner Insulinbehandlung zu sehen gewöhnt sind.

Über die Erfolge mit Synthalin bei Kindern möchten wir noch kein endgültiges Urteil fällen. Im Gegensatz zu andern Pädiatern [*Freise*[27]), *Priesel-Wagner*[32])] sind unsere bisherigen Ergebnisse jedoch recht ermutigend, so daß wir die Synthalinbehandlung bei jedem über 4 Jahre alten Kinde versuchen werden. Daß eine Einstellung nur unter klinischer Beobachtung erfolgen sollte, geht aus dem bisher Gesagten zur Genüge hervor.

Zusammenfassung.

1. Der Synthalinturnus muß mit kleinsten Dosen begonnen werden. Zur Beschränkung der Nebenwirkung gibt man mit dem Synthalin gleichzeitig galletreibende Mittel.
2. Die von *Frank* geforderte 24—36stündige Pause läßt sich auf 16 Stunden reduzieren, ohne daß Schädigungen auftreten.
3. Eine feste Grenze zwischen der wirksamen und toxischen Dosis besteht nicht; mehr als 1,5 mg Synthalin pro Kilo-

gramm Körpergewicht sollte man nach unseren bisherigen Erfahrungen nicht anwenden.

4. Die Synthalinwirkung tritt viel langsamer ein als beim Erwachsenen; der Insulinabbau darf daher frühestens mit dem zweiten Turnus beginnen.
5. Glykosurie und Glykämie werden deutlich herabgesetzt.
6. Bei kombinierter Insulin-Synthalin-Therapie gelingt eine beträchtliche Verminderung der Insulinmenge (20 bis 30 Einheiten).
7. Kontraindiziert ist die Behandlung im Koma, Präkoma, bei sehr jungen oder stark untergewichtigen Kindern.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Freise, R.*, Mtsschr. f. Kinderh. 1925. Bd. 30. S. 73. — [2]) *Freise, R.* und *Choremis, K.*, Mtsschr. f. Kinderh. 1925. Bd. 31. S. 1. — [3]) *Freise, R.*, Fortschr. d. Med. 1926. H. 1. S. 1. — [4]) *Priesel, R.* und *Wagner, R.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1926. Bd. 30. S. 536. — [5]) *Heimann-Trosien, A.* und *Hirsch-Kauffmann, H.*, Jahrb. f. Kinderh. 1927. Bd. 114. H. 6. S. 331. — [6]) *Fornet, W.*, Wien. klin. Wschr. 1926. H. 39. S. 1109. — [7]) *Umber, F.*, D. m. Wschr. 1926. H. 46. S. 1947. — [8]) *Meyer, W. B.* und *Oppenheimer, A.*, D. m. Wschr. 1926. H. 41. S. 1720. — [9]) *Lasch, F.* und *Brügel, S.*, Wien. klin. Wschr. 1926. H. 28. S. 817. — [10]) *Staub, H.*, Insulin: Darstellung, Chemie, Physiologie und therap. Anwendung. 1925. S. 105—108. J. Springer, Berlin. — [11]) *Grevenstuk, A.* und *Laqueur, E.*, Insulin. Seine Darstellung, physiologische und pharmakologische Wirkung mit besonderer Berücksichtigung seiner Wertbestimmung (Eichung). S. 152—158. München 1925. J. F. Bergmann. — [12]) *Mendel, B.*, *Wittgenstein, A.* und *Wolffenstein, E.*, Klin. Wschr. 1924. H. 12. S. 470 und H. 41. S. 2341. — [13]) *Korbsch, J.*, Klin. Wschr. 1925. H. 48. S. 2327. — [14]) *Heubner, W.*, *de Jongh, S. E.* und *Laqueur, E.*, Klin. Wschr. 1924. H. 51. S. 2342. — [15]) *Laqueur, E.* und *Grevenstuk, A.*, Klin. Wschr. 1924. H. 3. S. 1273. — [16]) *Palm, A.*, Zeitschr. f. experim. Med. 1927. Bd. 55. H. 3/4. S. 432. — [17]) *Frank, E.*, *Nothmann, M.* und *Wagner, A.*, Klin. Wschr. 1926. H. 45. S. 2100. — [18]) *Minkowski, O.*, Klin. Wschr. 1926. H. 45. S. 2107. — [19]) *Frank, E.*, *Nothmann, M.*, *Wagner, A.*, D. m. Wschr. 1926. H. 49. S. 2068 und H. 50. S. 2107. — [20]) *Frank, E.*, Verh. d. Ges. f. Verd.- u. Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1926. Med. Klin. H. 47. 1926. — [21]) *Jansen, H.* und *Baur, H.*, M. m. Wschr. 1927. H. 11. S. 441. 1927. — [22]) *Morowitz, P.*, M. m. Wschr. 1927. H. 14. S. 571. — [23]) *Heimann-Trosien, A.* und *Hirsch-Kauffmann, H.*, D. m. Wschr. 1926. H. 40. S. 1678. — [24]) *Dieselben*, Klin. Wschr. 1927. H. 8. S. 357. — [25]) *Kleinschmidt, H.*, Med. Klin. 1916. H. 49. S. 1277. — [26]) *Umber, F.*, Ernährung u. Stoffwechselkrankh. Urban & Schwarzenberg. Berlin 1925. — [27]) *Freise, R.*, Fortschr. d. Med. 1927. H. 15. S. 473. — [28]) *Strauß, H.*, Med. Klin. 1927. H. 4. S. 117. — [29]) *Umber, F.*, Diskussionsbemerkung zum Vortrag von *H. Strauß*. Hufeland-Gesellschaft. Berlin 9. 12. 1926. Siehe Med. Klin. 1927. H. 10. S. 380. — [30]) *Adler, A.*, Klin. Wschr. 1927. H. 11. S. 493. — [31]) *Hagedorn-Jensen*, Biochem. Ztschr. 1922. Bd. 135. S. 46 und Bd. 137. S. 92. — [32]) *Priesel, R.* und *Wagner, R.*, Klin. Wschr. 1927. H. 19. S. 884. — [33]) *v. Noorden, C.*, und *Isaac, S.*, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 8. Aufl. Julius Springer. Berlin 1927. S. 463.

V.

(Aus der Kinderklinik der kaiserlichen Universität zu Tokyo [Vorstand: Prof. Dr. *G. Kuriyama*].)

Über die physiologischen Schwankungen der Leukozyten in den späteren Perioden des Fötallebens und den früheren Lebensperioden.

Von

Dr. T. YASHIRO.

Einleitung.

Die physiologische Leukozytose der Neugeborenen ist eine bekannte Tatsache beim Menschen. Manche Autoren beobachteten die maximale Zahl am ersten Lebenstage, z. B. *Lippmann*, 12 Stunden nach der Geburt.

Obwohl es mehr oder weniger Schwankungen gibt, vermindern die Leukozyten sich mit der Zeit, und endlich erreichen sie den Erwachsenenwert. Im Fötalleben sind sie allgemein gering; also wird der Wert bei Neugeborenen nach einer gewissen Vermehrung erreicht *(Nägeli, Feldmann)*. In dieser Weise zeigt die gesamte Leukozytenzahl relativ einfache Schwankung.

Allein zeigen die Prozentsätze der beiden wichtigen Leukozytenarten, nämlich der neutrophilen polymorphkernigen Zellen und der Lymphozyten, zu unserem Interesse ziemlich komplizierte Schwankungen.

Kurz nach der Geburt sind die beiden Prozentsatzkurven einander sehr entfernt, und zwar dominiert dabei die der Neutrophilen. Bald danach bilden sie, sich annähernd, die „erste Kreuzung" zusammen. *(Karstanjen* beobachtete sie am Ende der ersten Woche, *Lippmann* 48 Stunden nach der Geburt.)

Während der Säuglingsperiode sind sie voneinander entfernt; dabei bekommt die Lymphozytenkurve die Oberhand.

Im dritten Lebensjahre aber macht die „zweite Kreuzung"

sich geltend; seitdem treffen die beiden Kurven nicht mehr zusammen. Also dominieren die Neutrophilen danach für immer.

Schon in den späteren Perioden des fötalen Lebens (8 bis 9 Monaten) sind die Polymorphkernigen überlegen *(Pomini).*

„Warum bilden die zwei dominierenden Leukozytenarten diese zwei Kreuzungen?" Das ist eine interessante Frage. Der erste Zweck meiner Arbeit besteht darin, zu beobachten, in welchem Verhältnis zueinander diese zwei Leukozytenarten bei unseren Laboratoriumstieren stehen.

Beim Hunde befinden sie sich unter ähnlichen Verhältnissen wie beim Menschen *(Takagi, Feldmann),* d. h. das Hundeblut ist hauptsächlich polynukuleotisch, und die beiden Kurven bilden zwei Kreuzungen.

Versuch I.

Weiße Ratte.

Ich habe im ganzen 119 Tiere verwendet. Bei jungen Tieren habe ich das Blut hauptsächlich aus der Karotis entnommen. Bei älteren Tieren, z. B. über 2 Monate, habe ich es aus der Art. femoralis entnommen, nachdem die Tiere an der Fixationsplatte fixiert waren, um die Bißgefahr zu vermeiden.

Als Regel habe ich das Blut mit der Pipette für Leukozyten bis zum Teilstrich 0,5, aber beim Fötus, besonders bei kleineren, habe ich es mit der Pipette für Erythrozyten bis zum Teilstrich 1,0 aufgezogen, ausnahmsweise mit jener bis zum Teilstrich 0,1 bis 0,2.

Beim Fötus, bei welchem die kernhaltigen roten Blutkörperchen sehr reichlich und die Leukozyten sehr gering sind, habe ich erstens die gesamte Kernzahl gezählt, dann habe ich die absolute Leukozytenzahl indirekt bestimmt, d. h. aus jener Kernzahl und dem Prozentsatze, der an den Strichpräparaten gefunden ist. Die Kernzählung wurde in der Regel dreimal wiederholt.

Beim Neugeborenen ist die Zählung direkt ausgeführt, denn die kernhaltigen roten Blutkörperchen sind hier sehr gering und die Leukozyten umgekehrt relativ reichlich.

200 Ausstrichpräparate waren hauptsächlich mit Giemsa, teilweise mit May-Grünwaldt-Giemsa (Pappenheim) gefärbt.

Als Kontrolle habe ich die Oxydasereaktion *(Schultze, A.;* n. *v. Gierke)* und die Peroxydasereaktion (Sato-Sekiyasche Kupfermethode) angewandt.



Normalerweise sind 250—500 Leukozyten ausgezählt, doch bei sehr deutlicher Leukopenie, z. B. beim Fötus, leider nur 50 bis 100 Leukozyten.

Eigene Beobachtung.

1. Gesamte Leukozytenzahl.

a) Spätere Periode des Fötallebens.

Sehr deutliche Leukopenie ist die auffallende Tatsache in dieser Periode. Beim Fötus, 1,2—1,3 g, beträgt die gesamte Zahl 900—1,700. Mit zunehmender Zeit, besonders kurz vor der Geburt, zeigt sie eine auffallende Elevation, und allmählich nähert sie sich der der Neugeborenen.

b) Nach der Geburt.

Am Geburtstage beobachtete ich ziemlich hohe Werte (3000 bis 9000, oft über 10000. Die Zahl vermindert sich allmählich und beträgt am vierten oder fünften Tage 2800—5800.

Die Leukopenie dieses Grades dauert bis zum Ende der dritten Woche. Dann tritt eine Vermehrung ein. Schon am Ende des ersten Monats beträgt die Leukozytenzahl 6900—12 000, also zeigten sie hier eine Neigung zum Überschreiten des Wertes am ersten Lebenstage.

Dann steigt sie allmählich auf und am Ende erreicht sie die Zahl wie bei Erwachsenen: 8300—23 000.

Die Elevation am Geburtstage ist sehr ähnlich der beim Menschen. Doch jene relative Leukopenie in früherer Periode ist eigentümlich und nicht beim Menschen beobachtet.

Von sieben Fällen der schwangeren Tiere zeigen vier Tiere, die dem Wurfe näher waren, relativ höhere Werte: 17 800 bis 20 000. Allein drei andere Tiere, die in einem früheren Stadium der Schwangerschaft standen, hatten niedrigere Werte: 6500 bis 10000. Ich weiß nicht, ob dies zufällige Befunde waren oder nicht.

2. Leukozytenarten und deren Verhältnisse.

a) Neutrophile polymorphkernige Leukozyten.

Eigentümlich sind ihre Kernstrukturen. Beim Menschen sind die Kernsegmente durch feine Fäden als „Kette“ zusammenhängend. Bei weißen Ratten allein, als „Ring“ zusammenhängend; so bestehen alle Kerner aus „Ringen“.

Also gibt es einfache Formen, wie: 8-förmige, D-förmige und O-förmige. (Oxy-Peroxydase positiv, seltener negativ. Allgemein bei Erwachsenen stärker.)

Kusama und *Kanai* haben diese ringkernigen Zellen als „Übergangsformen" bezeichnet, weil ihr Protoplasma nach Giemsascher Färbung dem der sogenannten großen Mononukleären sehr ähnlich war und selbst nach Ehrlichscher Färbung weder besondere Granula noch Azurkörner nachweisbar waren. Ich habe auch die Basophilität des Protoplasmas von solchen Zellen festgestellt. Aber ich habe ferner deutliche Granula selbst nach Giemsascher Färbung nachgewiesen, selbstverständlich mit Pappenheimscher Doppelfärbung. Überdies reagieren sie gegen Peroxydasereagenz wie andere polymorphkernige. Sie können echte Übergänger sein; aber ich möchte sie nicht aus diesem Grunde zu den sogenannten Übergangsformen, die mit sogenannten Mononukleären zu anderer Klasse gehören, zählen. So habe ich sie alle zu den Polymorphkernigen gezählt.)

Nach *Klieneberger* und *Carl* 16 % bei Ratten; meine Resultate bei erwachsenen Tieren waren durchschnittlich 27,2 %.

Nun will ich ihre physiologischen Schwankungen erwähnen.

Seit etwa 18—19 Tagen nach der Befruchtung bis zum 22. Befruchtungstage betragen sie durchschnittlich zirka 30 bis 33 %. Am 23. Tage des Fötallebens vermehren sie sich bis zu 46,4 %, und schon übersteigen sie die vormals dominierenden Lymphozyten.

Am 24. Schwangerschaftstage, in der Nähe der Geburt, zeigen sie den Wert von 54,3 % und bald nach der Geburt den Wert von 78,2 %, was ihr ganzes Leben hindurch das Maximum ist.

Daraufhin kommt ein Umschlag: nun kreuzt sich ihre Kurve, immer mehr sich senkend, am fünften Lebenstage mit jener der Lymphozyten zu zirka 45 %. Sie sinkt dann immer tiefer und erreicht am Ende des I.M. ihr Minimum, 17,3 %; später werden bei erwachsenen Tieren nach allmählicher Steigerung 27,3 % erreicht.

b) Lymphozyten.

Es gibt kleine, mittlere und große Lymphozyten. Bohnen- oder nierenförmiger, seltener geteilter Kern findet sich am häufigsten bei mittleren Lymphozyten, und auch ein exzentrischer Kern. Außerdem finden sich die Azurkörner häufig bei

diesen mittleren und größeren Formen (Oxy-Peroxydase negativ).

Ihre Kurve verläuft ganz verkehrterweise gegen jene der Polymorphkernigen. So bilden diese beiden Kurven zwei Kreuzungen zusammen, die eine zirka 2 Tage vor der Geburt und die andere am fünften Lebenstage.

Ihr minimaler Wert, 13,9 %, wird am Geburtstage und ihr maximaler Wert, 76,7 %, am Ende des zweiten Monats beobachtet; bei erwachsenen Tieren beträgt er 67,3 %.

Soweit von mir beobachtet, ist es lymphozytotisch bei weißen Ratten, ausgenommen zwischen dem 23. Schwangerschaftstage und dem fünften Lebenstage.

Über die einzelnen Fälle kann man sehen, daß es nur an den beiden Tagen, d. h. einen Tag vor der Geburt und am Geburtstage ganz polynukleotisch ist; an anderen Tagen, selbst in der Nähe obengenannter beider Tage, findet man schon lymphozytische Fälle (Abb. 1).

Vergleicht man diese Tatsache mit der beim Menschen, so kann man einen großen Unterschied finden.

Wenn man die Kreuzung am fünften Lebenstage mit der ersten Kreuzung bei Neugeborenen des Menschen vergleicht, so kann man sagen, es gebe keine zweite Kreuzung bei weißen Ratten; und wenn man dieselbe Kreuzung mit der zweiten Kreuzung beim Menschen vergleicht, so kann man denken, daß die weißen Ratten schon in ihrem Fötalleben die erste Kreuzung durchgemacht hatten.

In bezug auf die absolute Zahl der beiden Leukozyten kann man ihr Minimum im Fötalleben finden. Beide Kurven kreuzen sich einen Tag vor der Geburt in der Nähe 2300. Die Kurve der Polymorphkernigen steigt danach, und am Geburtstage erreicht sie ihr Maximum: zirka 6800. Die Lymphozytenkurve anderseits fällt nach der Kreuzung, und am Geburtstage erreicht sie ihren minimalen Wert: 1200.

Dann macht sich ein Umschlag an beiden Kurven geltend: am fünften Lebenstage tritt die zweite Kreuzung nahe der 1900 ein. Nachher steigt die Polymorphkernigenkurve herab und gelangt am Ende der ersten Woche bis zu zirka 1100, am 22. Lebenstage bis zu zirka 900; dann steigt sie nach und nach bis 1200 von erwachsenen Tieren.

Aber die Lymphozytenkurve erhält sich nach der zweiten Kreuzung ziemlich horizontal nahe dem Wert 2500 bis zum Ende

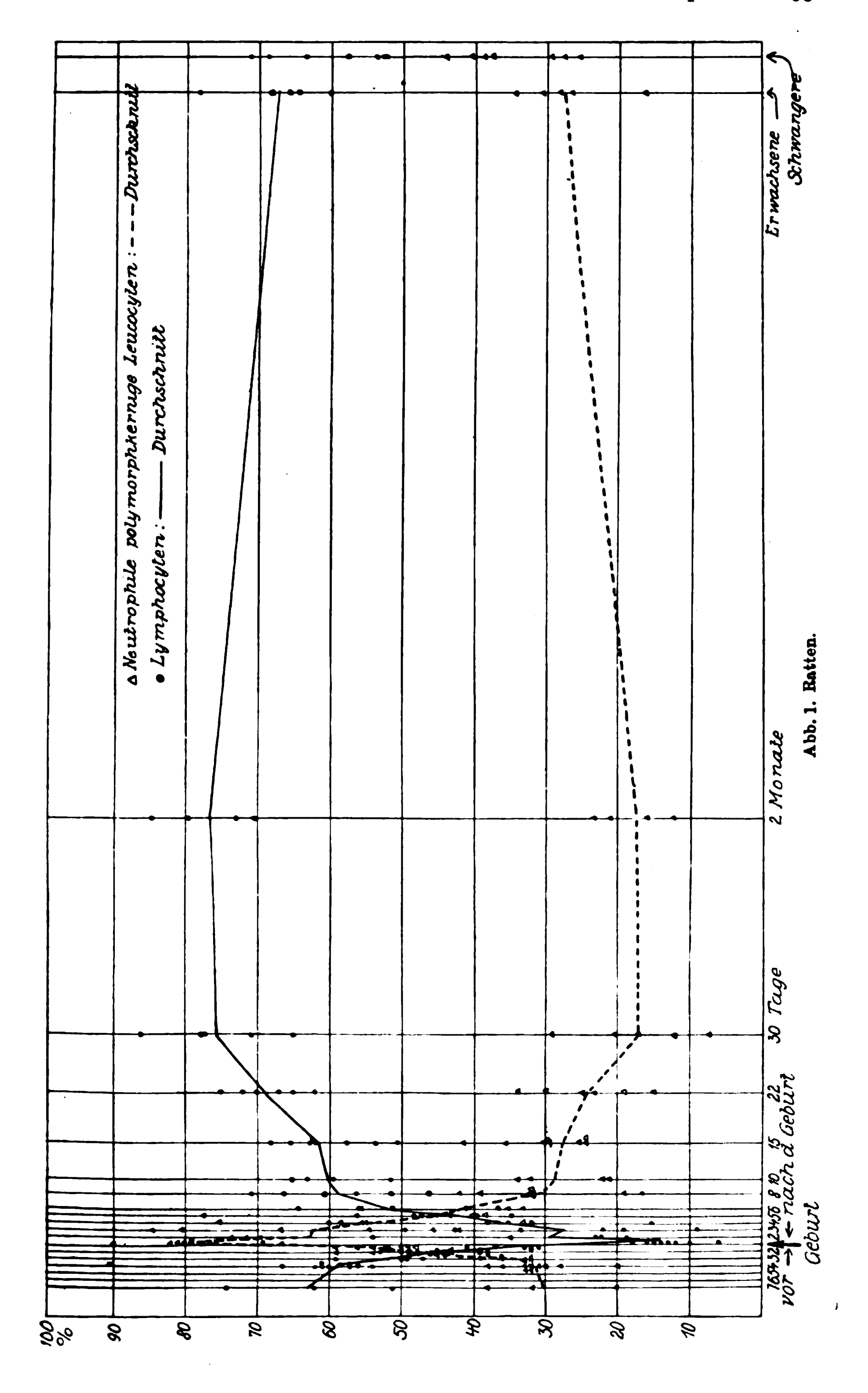

Δ Neutrophile polymorphkernige Leucocyten : - - - Durchschnitt
● Lymphocyten : —— Durchschnitt
Erwachsene →
Schwangere
2 Monate
30 Tage
22
15
8 10
nach d Geburt
vor → ← Geburt
100 %
90
80
70
60
50
40
30
20
10

Abb. 1. Ratten.

der dritten Woche. Am Ende des zweiten Monats erreicht sie die Höhe von 9600, und endlich wird sie über 10000 bei erwachsenen Tieren, was das Maximum ist.

c) Eosinophile polymorphkernige Leukozyten.

Auffällig ist ihr ringförmiger oder ähnlicher Kern. Sie betragen am Fötallebensende und bei jüngerer Periode um 0,5% herum. Nach dem fünften Lebenstage werden sie über 2,0% (Oxy-Peroxydasereaktion stark positiv).

d) Basophile Zellen.

Nach *Klieneberger* und *Carl* sieht man sie nicht im zirkulierenden Blute bei Ratten. Aber ich habe sie am Ende des Fötallebens einige Male beobachtet, die mononuklär oder derartig waren. Am ersten und zweiten Lebenstage habe ich sie in zwei Fällen zu 0,2% gesehen. Außerdem eine bei einem 15-tägigen Tier und eine bei einem erwachsenen Tiere (Oxy-Peroxydase positiv?).

e) Sogenannte Übergangsformen und große Mononuklären.

Manchmal befindet sich eine rundliche Lücke im Kernzentrum, und es sieht wie die Vorstufe der Ringbildung aus. Keine Granula im Protoplasma. Im Fötalleben aber habe ich häufig wenig Azurkörner gefunden. Das ganze Leben hindurch wenigstens über 3%; am Fötallebensende und beim Neugeborenen betragen sie durchschnittlich um 10% herum, der ihr maximaler Wert ist (Oxy-Peroxydase negativ, zuweilen schwach positiv).

Hier will ich auf die Erythrozyten hinweisen; die Polychromasie, die Basophilität und Kernhaltigkeit sind, je jünger das Tier, desto auffallender, und im allgemeinen sind sie mehr bemerkbar als beim Menschen. Beim Fötus, besonders beim jüngeren Fötus, sieht man reichlich primäre, kernhaltige, rote Blutkörperchen, welche einen pyknotischen kleinen Kern besitzen, und ihr großer Zelleib färbt sich nach gewöhnlicher Färbung mehr grünlich. Diese Formen sind dem beim Hühnerembryo gefundenen ähnlich. Man kann ab und zu auch die Mitose sehen.

(Siehe die folgenden Tabellen.)

Protokolle:

Weiße Ratte.

N. = Neutrophile polymorphkernige Leukozyten.
L. = Lymphozyten.
M.Ü. = Große mononukläre Leukozyten und Übergangsformen.
E. = Eosinophile polymorphkernige Leukozyten.
B. = Basophile Zellen.
I = Absolute Kernzahl (in 1 cmm).
II = Gesamte Kernzahl.
III = Leukozytenzahl.

Alter	Nr.	Gesamte Leukozytenzahl	Prozentsatz N.	L.	M.Ü.	E.	B.	Bemerkungen
Fötus ca. 1 Woche vor der Geburt?	1	1 700	20,3	74,7	5,0	0	0	1,3 g Myelozyten 1 Myeloblasten 2 — I 46 400 II 618 III 12
	2	1 300	38,3	52,4	9,3	0	0	1,2 g — I 68 700 II 820 III 12
	3	1 000	32,0	62,0	4,0	2,0	0	1,2 g — I 92 100 II 570 III 6
	4	900	(7,7	84,6	7,7	0	0)	1,3 g nur 20 gezählt, daher unsicher — I 82 800 II 1 100 III 12
		1 200	30,2	63,0	6,1	0,7	0	Durchschnitt
Fötus 21. Befruchtungstag?	1	1 500	32,0	62,0	2,0	4,0	0	2,0 g — I 46 800 II 260 III 8
	2	1 100	36,0	54,0	6,0	2,0	2,0	1,8 g — I 29 600 II 268 III 10
	3	1 100	32,8	60,0	7,2	0	0	2,2 g — I 31 700 II 280 III 10
	4		31,2	61,2	7,5	0,1	0	2,3 g Myeloblasten 1
	(A)	1 200	33,0	59,3	5,7	1,5	0,5	Durchschnitt
Fötus 21. Befruchtungstag	1	2 500	32,0	57,0	10,0	1,0	0	I 9 700 II 388 III 100
	2	2 300	33,0	52,0	16,0	0	0	I 9 200 II 200 III 50
	3	2 500	30,0	57,0	13,0	0	1,0	I 10 000 II 400 III 100
	4		20,0	66,5	12,5	0	1,0	B.-mononukleär
	5		28,0	61,0	10,0	0	1,0	
	6		38,0	56,0	6,0	0	0,5	
	(B)	2 400	30,1	58,0	11,2	0,7	0,5	2,1 g Durchschnitt
		1 800	31,3	58,5	9,0	0,2	0,5	Durchschnitt von (A) u. (B). Angenommen, daß (A) 21 Tage befruchtungsfähig seien.

Alter	Nr.	Gesamte Leukozytenzahl	Prozentsatz N.	L.	M.Ü.	E.	B.	Bemerkungen
Fötus 22. Befruchtungstag?	1	1 900	33,3	49,4	16,0	0	1,3	3,8 g B.-mononukleär I 11 000 II 425 III 75
	2	1 100	32,0	50,0	18,0	0	0	3,5 g I 8 000 II 370 III 50
	3	2 900	32,0	59,0	9,0	0	0	3,6 g I 9 500 II 330 III 100
	4	2 400	36,5	47,5	15,0	0	1,0	3.6 g I 6 000 II 330 III 75
		2 100	33,5	51,5	14,5	0	0,5	Durchschnitt
Fötus 23. Befruchtungstag	1	9 700	44,5	53,0	2,0	0,5	0	I 12 300 II 265 III 200
	2	5 300	45,0	46,5	7,0	1,0	0,5	I 10 000 II 380 III 200
	3		50,5	45,0	4,0	0,5	0	
	4		49,0	44,0	7,0	0	0	
	5	5 500	54,5	38,0	7,5	0	0	I 10 400 II 390 III 200
	(A)	6 800	48,5	45,3	5,5	0,4	0,1	4,3 g Durchschnitt
Fötus 23. Befruchtungstag	1	6 800	49,0	36,0	14,0	1,0	0	4,1 g I 11 000 II 152 III 100
	2	4 400	46,0	39,0	14,0	1,0	0	4,5 g I 7 000 II 160 III 100
	3	4 100	48,0	44,0	8,0	0	0	5,1 g I 7 000 II 171 III 100
	4	2 500	38,0	50,0	12,0	0	0	4,3 g I 6 000 II 240 III 100
	5	3 200	43,0	49,0	7,0	1,0	0	4,2 g I 6 000 II 240 III 100
	6		43,0	39,0	17,0	1,0	0	4,3 g
	(B)	4 200	44,5	42,7	12,1	0,7	0	Durchschnitt
		5 200	46,4	43,9	9,1	0,6	0	Durchschnitt von (A) und (B)

Alter	Nr.	Gesamte Leukozytenzahl	Prozentsatz N.	L.	M.Ü.	E.	B.	Bemerkungen
Fötus 24. Befruchtungstag	1	5 100	59,0	37,0	4,0	0	0	5,5 g { I 12 000 II 205 III 100
	2	12 200	50,0	32,0	17,0	1,0	0	5 g E.-mononukleär { I 18 000 II 148 III 100
	3	3 700	59,0	32,0	9,0	0	0	4,8 g { I 8 400 II 230 III 100
	4	5 000	56,0	33,0	11,0	0	0	4,8 g { I 11 100 II 205 III 100
	5		48,0	41,0	10,0	0	1,0	5,2 g B.-mononukleär
	6	3 900	54,0	31,0	15,0	0	0	5,2 g { I 12 000 II 280 III 100
		6 000	54,3	34,3	11,0	0,2	0,2	Durchschnitt
1. Lebenstag (Geburtstag)	1	9 300	82,0	15,0	3,0	0	0	} ca. 2 Stunden nach der Geburt
	2	3 100	90,0	6,0	4,0	0	0	
	3	5 800	79,0	14,0	7,0	0	0	
	4	6 200	69,0	18,0	12,0	0	1,0	
	5	18 000	80,0	10,0	9,0	1,0	0	
	6	14 200	66,6	22,2	10,4	0,8	0	
	7	9 000	77,0	16,0	7,0	0	0	} 5 – 7 Stunden nach der Geburt
	8	5 000	81,0	12,0	7,0	0	0	
	9	7 300	79,0	13,0	8,0	0	0	
		8 700	78,2	13,9	7,6	0,2	0,1	5 g Durchschnitt
2. Lebenstag	1	5 700	35,0	54,0	10,0	0,8	0,2	
	2	7 900	69,0	23,0	6,8	0,4	0	
	3	10 400	71,6	18,8	9,2	0,4	0	
	4	4 900	73,6	22,4	4,0	0	0	
		7 200	62,5	29,6	7,6	0,4	(0,05)	Durchschnitt
3. Lebenstag	1	6 200	84,8	9,0	6,0	0,2	0	
	2	5 000	45,6	42,4	12,0	0	0	
	3	6 400	54,4	33,6	12,0	0	0	
	4	4 600	66,8	19,2	13,6	0,4	0	
	5	3 100	42,0	49,6	8,0	0,4	0	
	6	5 000	80,4	12,0	7,6	0	0	
		5 100	62,3	27,6	9,0	0,5	0	Durchschnitt
4. Lebenstag	1	3 900	33,0	60,0	7,0	0	0	
	2	4 000	55,0	32,0	12,0	0,4	0	
	3	2 800	55,6	35,2	9,2	0	0	
	4	4 400	58,5	38,0	3,2	0,3	0	
	5	4 400	75,3	15,2	9,9	0,2	0	
	6	5 800						
		3 700	55,5	36,1	8,2	0,2	0	Durchschnitt

Alter	Nr.	Gesamte Leukozytenzahl	Prozentsatz N.	L.	M.Ü.	E.	B.	Bemerkungen
5. Lebenstag	1	3 700	43,3	45,2	11,0	0,4	0	
	2	3 300	40,0	48,4	11,6	0	0	
	3	4 800	56,4	34,8	8,4	0,4	0	
	4	5 300	38,4	47,2	13,6	0,8	0	
	5	4 400	77,6	39,8	12,2	0,4	0	
		4 300	45,2	43,1	11,3	0,4	0	Durchschnitt
6. Lebenstag	1	5 100	41,2	51,2	7,6	0	0	
	2	5 300	55,6	36,6	7,2	0,6	0	
	3	5 000	35,2	55,6	8,0	1,2	0	
	4	5 000	33,2	64,4	2,4	0	0	
	5	3 300						
		4 700	41,3	52,0	6,3	0,4	0	Durchschnitt
7. Lebenstag	1	4 000						
	2	3 500						
		3 800						Durchschnitt
10. Lebenstag	1	4 800	32,0	56,4	11,6	0	0	
	2	2 900	19,2	70,8	10,0	0	0	
	3	3 400	16,8	66,4	15,6	1,2	0	
	4	4 100	42,0	51,6	6,4	0	0	
	5	5 000	32,0	60,8	6,4	0,8	0	
	6	3 300	39,0	46,4	12,8	1,2	0	
		3 900	30,3	58,6	10,5	0,6	0	Durchschnitt
15. Lebenstag	1	3 500	35,4	53,8	8,8	1,8	0,2	
	2	5 000	41,5	65,2	11,2	2,0	0	
	3	3 500	30,2	57,6	7,2	4,8	0	
	4	4 700	24,4	68,0	6,4	1,2	0	
	5	3 700	29,7	62,3	5,7	2,3	0	
	6	4 400	24,4	62,0	11,2	2,4	0	
	7	4 000	25,4	50,6	10,0	4,0	0	
	8	3 500	29,8	62,8	6,8	0,8	0	
		4 000	27,6	61,5	8,4	2,4	(0,03)	20 g Durchschnitt
22. Lebenstag	1	3 000	33,6	70,0	5,4	1,0	0	
	2	2 500	15,0	75,0	7,2	2,8	0	
	3	2 500	33,0	65,0	2,0	0	0	
	4	4 500	30,0	62,0	5,5	2,5	0	
	5	2 500	19,2	72,0	8,3	0,5	0	
	6	7 600	25,0	67,0	5,0	2,0	0	
		3 700	24,3	68,5	5,7	1,5	0	30 g Durchschnitt
1. Monat	1	8 700	7,6	86,0	5,2	1,2	0	
	2	8 500	29,2	65,2	5,6	0	0	
	3	8 300	20,4	70,8	7,6	1,2	0	
	4	12 000	12,0	77,2	10,4	0,4	0	
	5	6 900	17,4	77,8	4,0	0,8	0	
		8 800	17,3	75,4	6,6	0,7	0	50—80 g Durchschnitt

Alter	Nr.	Gesamte Leukozytenzahl	Prozentsatz					Bemerkungen
			N.	L.	M.Ü.	E.	B.	
40. L.	1	9 500						♀ 60 g
	2	9 800						♀ 80 g
		9 700						Durchschnitt
2. Monat	1	16 500	21,2	73,0	2,4	2,8	0	♂ 130 g
	2	13 900	16,0	79,6	3,2	1,2	0	♀ 110 g
	3	12 200	7,6	84,8	2,8	4,8	0	♀ 120 g
	4	7 600	23,6	70,5	2,9	3,0	0	♀ 100 g
		12 500	17,6	76,7	2,8	2,9	0	Durchschnitt
Erwachsene (über 3 Monate)	1	15 600	16,4	78,2	3,2	2,0	0,2	♀ 245 g
	2	17 500	26,4	68,0	3,2	2,4	0	♂ 215 g
	3	8 300	30,4	64,4	2,4	2,8	0	♂ 255 g
	4	14 000	28,0	65,6	6,0	0,4	0	♀ 260 g
	5	23 100	34,5	60,0	4,0	1,5	0	♀ 250 g
		15 700	27,7	67,3	3,8	1,8	(0,04)	Durchschnitt
Schwangerer	1	6 500	37,6	57,6	3,2	1,6	0	230 g (Fötus 1,3 g 1)
	2	10 100	38,8	52,8	4,0	4,0	0	260 g (Fötus ca. 1,2 g 6)
	3	6 700	44,0	52,4	2,8	0,8	0	220 g (Fötus ca. 2,0 g 9)
	4	17 800	29,5	64,5	5,0	1,0	0	280 g (21. B. F. 8)
	5	19 400	40,7	53,8	5,2	0,3	0	280 g (F. ca. 3,6 g 11)
	6	17 200	25,2	71,1	2,0	1,7	0	285 g (23. B. F. 8)
	7	20 000	27,4	68,8	3,5	0,3	0	275 g (24. B. F. 6)
		13 900	34,7	60,2	3,7	1,4	0	Durchschnitt

Versuch II.

Hühner.

Ich habe 95 Hühner verwendet. Blutentnahme aus einer Flügelvene. Vor der Ausbrütung habe ich hauptsächlich aus der Karotis entnommen. Beim Hühnerblut haben bekanntlich alle Blutkörperchen ihren eigenen Kern, und zwar haben die sogenannten Thrombozyten, welche den Blutplättchen beim Menschen analog sind, auch ihren eigenen Kern. Also muß man die Leukozytenzahl sekundär, wie beim Fötus der weißen Ratten, bestimmen. Ich habe es wie folgt ausgeführt: Pipette für Erythrozyten, Füllung bis zum Teilstrich 0,5, Zählung dreimal wiederholt. Ausstrichpräparate: in jedem Falle 3—4; Färbungsmethode: hauptsächlich May-Grünwaldt und Pappenheimsche Doppelfärbung, als Kontrolle Schultzesche A-Methode, v. Gierkesche Methode und Sato-Sekiyasche Methode.

Mit Ehrlichschem Okular, das auf den Strich 2 gestellt wurde, erst alle Kerne, dann die Leukozyten gezählt, immer ein Gesichtsfeld verschiebend und die gefundenen Werte addierend,

in der Regel 25 Gesichtsfelder, vor der Ausbrütung 50—150 Gesichtsfelder ausgezählt. Aus diesem Resultat ergibt sich die gesamte Leukozytenzahl. Verhältnisse: nach Schilling als Regel 200 Leukozyten ausgezählt.

Eigene Beobachtung.

1. Gesamte Leukozytenzahl.

Die individuellen kolossalen Schwankungen beruhen nicht immer auf der Mangelhaftigkeit der Methode.

a) Spätere Periode der Embryonalzeit.

Vor der Ausbrütung ist die Leukopenie auffallend wie beim Fötus der weißen Ratten. Nämlich sie sind 4, 5 oder 6 Tage vor der Ausbrütung 400—4700, und kurz vor dieser treten einige Fälle über 10 000 auf.

b) Nach der Ausbrütung.

Am Ausbrütungstage machten sich in einem Falle 13 800 geltend, und danach vermehrten die Leukozyten sich ziemlich auffallenderweise bis zum 20. Lebenstage, an welchem sie 17 800 bis 34500 betrugen. Am Ende des ersten Monats war das Maximum 34 000, und der minimale Wert war nur 4 700. So zeigt die Kurve der durchschnittlichen Zahl trotz des hohen maximalen Werts eine Neigung zum Herabsteigen. Bis zum Ende des zweiten Monats hält sie sich dann mehr horizontal.

Nun am Ende des vierten Monats erreicht sie ihren maximalen Wert 33 600; denn hier ist die obere Grenze 45 100 und die untere Grenze 14 700.

Später erreichen sie, immer mehr fallend, den Wert der erwachsenen Hühner: 25 500.

Nun ist folgende Tatsache: daß erstens vor der Ausbrütung die Leukozyten sehr wenige sind, und daß zweitens, trotzdem man bei weißen Ratten die Geburtszeit als einen besonderen Zeitpunkt sich denken kann, man sich bei Hühnern an dieser Kurve die Ausbrütungszeit als einen besonderen Zeitpunkt nicht denken kann.

2. Leukozytenarten und deren Verhältnisse.

a) Pseudoeosinophile polymorphkernige Leukozyten.

Sie sind die wichtigsten Granulozyten. Nach May-Grünwaldscher Färbung ergeben sich ihre eigentümlichen spindelförmigen Granula schön hellrot; ihre Größen sind verschieden. Wenn man May-Grünwald-Giemsa anwendet, sieht man im Hintergrunde angenehm hellblaues Protoplasma.

Ihr Kern ist im allgemeinen in zwei oder höchstens drei Lappen geteilt. Nicht selten findet man „Mikrozyten“ (Oxy-Peroxydase positiv oder negativ; unten erwähnt).

Nun will ich ihre physiologischen Schwankungen erwähnen.

Sechs Tage vor der Ausbrütungszeit betragen sie durchschnittlich 86 %, vier Tage vor derselben 83 % und kurz vor der Ausbrütung schon 78 %. In dieser Weise plötzlich sinkend, kreuzt ihre Kurve am vierten Lebenstage mit jener der Lymphozyten zu 45,3 %.

Dann erhält sie sich zu dem gleichen oder etwas niedrigeren Prozentsatze, und am Ende des vierten Monats erniedrigt sie sich bis auf 30,9 %; dann mehr steigend, wird sie zu 35,4 % bei erwachsenen Hühnern.

b) Lymphozyten.

Kleine, mittlere und große.

Vor der Ausbrütung, kurz nach derselben und in der Nähe derselben befinden sich hauptsächlich kleine Formen, von welchen man manchmal vakuolisierte Zellen beobachtet.

Es ist eine merkwürdige Tatsache, daß zwischen dem fünften Lebenstage und dem Ende des zweiten Monats diese mittleren und großen Formen dominieren, welche einen mehr bohnenförmigen, nierenförmigen und endlich geklappten Kern haben und gleichzeitig mit reichem Protoplasma versetzt sind. So sehen sie aus, als wären sie sogenannte Übergangsformen und große Mononuklären, und zwar kommen in dieser Periode bis zirka 2 % der Leukozyten zum Vorschein. Ab und zu sieht man die Azurkörner bei mittleren Formen.

Am Ende des vierten Monats werden diese Formen weniger und normale Formen reichlicher. Und bei erwachsenen Hühnern sieht man im allgemeinen dominierende kleine Formen (Oxy-Peroxydase negativ).

In Bezug auf die physiologischen Schwankungen der Lymphozyten kann man die ganz umgekehrt verlaufende Kurve gegen jene der Pseudoeosinophilen sehen.

So sieht man ihren minimalen Wert, 9 %, vor der Ausbrütung und ihr Maximum, 67 %, am Ende des vierten Monats.

Bei Hühnern, um es kurz zu machen, sind beide Kurven vor der Ausbrütung voneinander weit entfernt. Nach kurzer Zeit aber nähern sie sich und kreuzen sich am vierten Lebenstage; dann kreuzen sie sich niemals wieder. So fand ich nur eine einzige Kreuzung innerhalb des Bereichs meiner Beobachtung (Abb. 2).

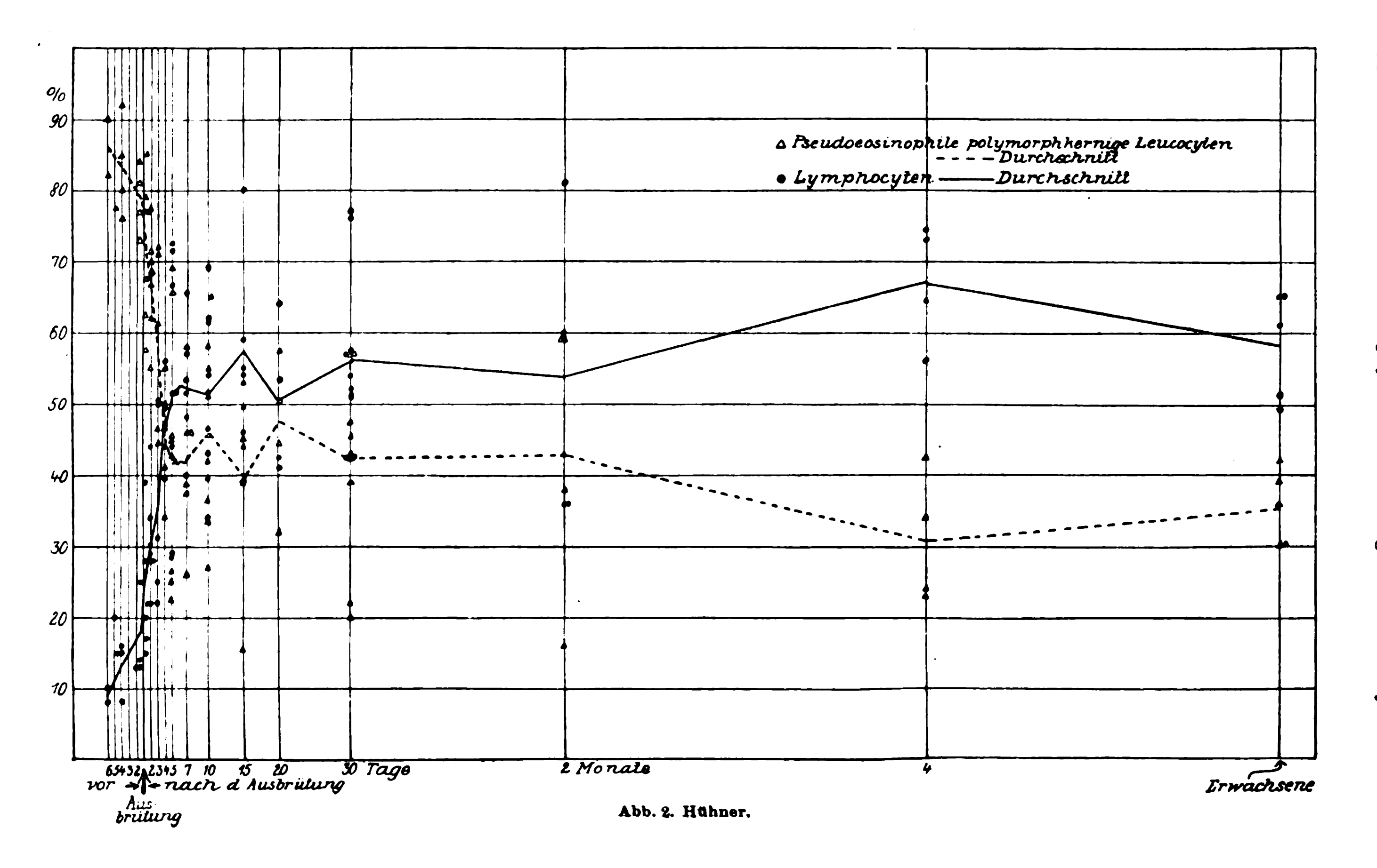

△ Pseudoeosinophile polymorphkernige Leucocyten
- - - Durchschnitt
● Lymphocyten ——— Durchschnitt
%
90
80
70
60
50
40
30
20
10
6 5 4 3 2 1 2 3 4 5 7 10 15 20 30 Tage
2 Monate
4
Erwachsene
vor → ↑ ← nach d. Ausbrütung
Ausbrütung

Abb. 2. Hühner.

Bezüglich einzelner Fälle sieht man schon am dritten Lebenstage in einigen Fällen, wo die Zahl der polymorphkernigen Leukozyten von der der Lymphozyten überschritten wird, und am Ende des vierten Monats alle lymphozytischen. Bemerkenswert ist es, daß an dieser Kurve die Ausbrütungszeit unsere Aufmerksamkeit nicht erregt (vgl. Abb. 1).

Sieht man die Kurve der absoluten Zahl von den beiden Leukozyten an, so kann man bis zum 20. Lebenstage, immer allmählich steigend, zwei Linien finden. Also befindet sich der minimale Wert vor der Ausbrütungszeit.

Die Kreuzung ist am vierten Lebenstage in der Nähe der Zahl 2600. Vor derselben dominieren die pseudoeosinophilen Leukozyten, und nach derselben überwiegen stets die Lymphozyten.

Am 20. Lebenstage betragen die Lymphozyten durchschnittlich 13 200, und die pseudoeosinophilen Leukozyten betragen 12 800, das Maximum. So wird bei letzteren der Erwachsenenwert 9300 ohne besondere auffallende Schwankungen erreicht.

Anderseits, obwohl die Lymphozyten wie Pseudoeosinophilen bis zum zweiten Monat heruntersteigen, erreichen sie ihren Erwachsenenwert, 15 500, nach einer auffallenden Elevation, die am Ende des vierten Monats den maximalen Wert von 22 500 vertritt.

c) Eosinophile Leukozyten.

Ihr Kern ist meist einfach geteilt wie bei pseudoeosinophilen Leukozyten. Doch ist er dicker und deutlicher gefeldert. Ihr Protoplasma färbt sich mehr hellblau mit schön lichtbrechenden rundlichen Granula, welche je nach der Größe verschieden sind.

Bei jüngeren Hühnern betragen sie zwar nur 0,5—1 %, aber kurz vor und nach der Ausbrütungszeit treten sie zu 2,0—2,5 % und bei Erwachsenen selbst zu 4,5 % (Oxy-Peroxydase stark positiv.)

Vor der Ausbrütung beobachtete ich eigentümliche Zellen. Ihr Kern ist nicht geteilt und exzentrisch lokalisiert. Ihr Protoplasma ist ziemlich bläulich mit gemischten Granula, d. h. zum Teil echt eosinophil und zum Teil basophil, und dazwischen befinden sich die weißen Lücken, welche als wie im Wasser gelöste Granula aussehen.

Sie betragen zirka 4 %. In den meisten Zellen waren die Granula teilweise eosinophil und teilweise basophil. Die rein eosinophilen Zellen wurden ganz vereinzelt oder nie beobachtet.

Diese Tatsache erklärt wenigstens jene von manchen Autoren bestrittene tiefe Beziehung zwischen den Basophilen und den Eosinophilen (Oxy-Peroxydase negativ).

d) Basophile Leukozyten.

Sie sind zum größten Teil mononuklär oder derartig. Ihre Granula sind zart; so sah ich manchmal anstatt deutlicher Granula zerfließende Tröpfchen, Brocken und nur weiße Lücken.

Sie betragen zirka 1,8 % bei erwachsenen Hühnern; aber bei jüngeren Hühnern betragen sie 2,5—3,0 und selbst 5,3 % (Oxy-Peroxydase negativ, ausnahmsweise positiv).

Rote Blutkörperchen: Verschiedenheit der Größe, rundliche Form des Zelleibes und Kernes und Verschiedenheit des Hämoglobingehalts sind sehr auffallend bei jungen Hühnern, und je jünger die Hühner sind, desto auffallender. Beim Embryo sah ich wie bei weißen Ratten die Mitose und jene „primären Formen".

(Siehe die folgenden Tabellen.)

Über die Oxydase und Peroxydasereaktion bei Hühnerleukozyten.

Oxydasereaktion: Hauptsächlich A. Schultzesche Methode, teilweise v. Gierkesche Methode. Formolfixierung ist nicht immer nötig. Als Nachfärbung habe ich verdünnte Thylsche Lösung gebraucht.

Peroxydasereaktion: Ausschließlich nach Sato-Sekiya. Als Nachfärbung kamen verdünnte Thylsche Lösung, May-Grünwald und May-Grünwald-Giemsa (nach Pappenheim) zur Verwendung.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß bei Tieren selbst die myeloischen neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten, die beim Menschen physiologisch immer oxy-peroxydasepositiv sind, teilweise negativ sind. Auch *S. Katsunuma* hat uns in diesem Sinne auf die Minderwertigkeit der Oxydasereaktion für Entdifferenzierung der myeloischen Zellen aufmerksam gemacht.

Ich habe auch beobachtet, daß beim Hühnerblut unter den pseudoeosinophilen polymorphkernigen Leukozyten, welche den Neutrophilen bei Menschen entsprechen, manche oxy-peroxydase-negativen Zellen sich befinden.

Ungeachtet der stäbchenartigen Gestalt der Granula bei gewöhnlicher Färbung kommen die Oxydasekörner als rundliche Körnchen zum Vorschein. Dies ist schon von *Katsunuma* als eine interessante Tatsache berichtet worden, und jetzt habe ich bei

Protokolle.

Hühner.

P. = Pseudoeosinophile polymorphkernige Leukozyten.
L. = Lymphozyten.
E. = Echte eosinophile polymorphkernige Leukozyten.
B. = Basophile Zellen.
(E+B) = „Gemischte Zellen", die nur vor der Ausbrütung beobachtet werden.
I = Absolute Kernzahl (in 1 cmm).
II = Gesamte Kernzahl.
III = Leukozytenzahl.

Alter	Nr.	Absolute Leukozytenzahl	Prozentsatz				Bemerkungen
			P.	L.	E.	B.	
Vor der Ausbrütung 16. Bebrütungstag	1	3 700	90,0	8,0	0	0	11 g (E+B) 2,0% I 2875000 {II 3084, III 4}
	2	800	82,0	10,0	2,0	0	11,5 g (E+B) 6,2% I 2350000 {II 3143, III 1}
		2 200	86,0	9,0	1,0	0	(E+B) 4,0% Durchschnitt
17. Bebrütungstag	1	4 700	77,5	20,0	0	0	(E+B) 2,5% I 2925000 {II 2465, III 4}
18. Bebrütungstag	1	3 000	85,0	15,0	0	0	18 g I 2300000 {II 1830, III 2}
	2	500	92,0	8,0	0	0	23 g I 2370000 {II 4380, III 1}
21. Tag i. Brutofen	3	400	76,0	16,0	0	0	18 g (E+B) 8% I 2300000 {II 6037, III 1}
22. Tag i. Brutofen 37° C	4	3 500	80,0	15,0	3,0	2,0	18 g I 2370000 {II 1321, III 2}
		1 900	83,3	13,5	0,7	0,5	(E+B) 2,0% Durchschnitt
Ausbrütungstag 21. Bebrütungstag (vor der Ausbrütung)	1	2 700	84,0	13,0	2,0	1,0	36 g I 1875000 {II 1404, III 2}
	2	1 300	73,0	25,0	1,0	1,0	37 g I 1570000 {II 1195, III 1}
Ausbrütungstag 22. Bebrütungstag (vor der Ausbrütung)	3	10 200	81,0	13,0	4,0	2,0	30 g I 2752000 {II 1306, III 5}
	4	1 200	77,0	14,0	3,0	6,0	30 g I 3050000 {II 2600, III 1}
		3 900	78,8	18,0	2,5	2,5	Durchschnitt
1. Lebenstag (Ausbrütungstag) (nach der Ausbrütung)	1	3 100	85.0	15,0	0	0	I 2002500 {II 1938, III 3}
	2	1 600	79,0	20,0	0	1,0	I 2700000 {II 3416, III 2}
	3	13 800	67,5	26,5	5,4	1,0	I 3316500 {II 1446, III 6}
	4	13 000	62,5	28,0	4,5	5,0	I 2587500 {II 1393, III 7}
	5	4 100	57,5	39,0	1,5	2,0	I 2402500 {II 1910, III 4}
	6	10 700	77,0	17,0	4,0	2,0	I 2402500 {II 1182, III 5}
		7 900	71,4	24,3	2,5	1,8	Durchschnitt

Alter	Nr.	Absolute Leuko-zytenzahl	Prozentsatz				Bemerkungen
			P.	L.	E.	B.	
2. Lebenstag	1	6 700	68,1	30,2	0,9	0,8	I 2600000 {II 1132; III 3}
	2	5 200	66,7	29,0	1,3	3,0	I 2262500 {II 1310; III 3}
	3	7 000	68,5	28,0	0,5	3,5	I 2262500 {II 2266; III 7}
	4	3 800	55,0	44,0	0,5	0,5	I 2362500 {II 1258; III 2}
	5	7 500	62,0	34,0	1,5	2,5	I 2625000 {II 1025; III 3}
	6	9 100	77,5	22,6	0	0,5	I 2637500 {II 1742; III 6}
	7	12 300	70,0	28,0	1,0	1,0	I 2262500 {II 1095; III 6}
	8		71,5	22,0	1,3	3,5	
		7,400	67,4	29,6	1,1	1,9	Durchschnitt
3. Lebenstag	1	8 400	44,5	50,0	2,0	3,5	I 2537500 {II 1508; III 5}
	2	9 200	46,5	50,5	2,5	1,0	I 2625000 {II 1477; III 5}
	3	4 100	71,0	25,0	0	4,0	I 2025000 {II 990; III 2}
	4	17 500	72,0	22,0	2,0	4,0	I 2520000 {II 1625; III 10}
	5	7 500	61,2	31,2	2,8	4,8	I 2525000 {II 1348; III 4}
		9 300	58,8	35,8	1,9	3,5	Durchschnitt
4. Lebenstag	1	11 000	55,0	44,0	0,5	0,5	I 1985000 {II 1085; III 6}
	2	3 000	49,5	49,5	1,5	2,5	I 2100000 {II 1397; III 2}
	3	4 600	41,0	47,0	3,0	9,0	I 2350000 {II 1565; III 3}
	4	3 600	34,0	56,0	3,0	7,0	I 1950000 {II 1100; III 2}
	5	5 700	50,0	39,0	3,0	7,5	I 2317500 {II 1210; III 3}
		5,600	45,3	47,2	2,2	7,5	Durchschnitt
5. Lebenstag	1	5,000	42,8	51,8	1,4	4,0	I 2050000 {II 1229; III 3}
	2	6,900	69,0	29,0	1,0	1.0	I 2412000 {II 1049; III 3}
	3	19,500	45,5	51,5	1,0	2,0	I 2587000 {II 1062; III 8}
	4	9,500	25,0	71,5	0,5	3,0	I 2225000 {II 934; III 4}
	5	6,600	26,6	66,8	2,0	4,6	I 2315000 {II 1391; III 4}
	6	16,100	22,5	72,5	1,0	4,0	I 3025000 {II 1694; III 9}
	7	5,100	45,0	44,0	0,6	10,4	I 2525000 {II 1475; III 3}
	8	12,200	65,5	28,5	0	6,0	I 2100000 {II 1545; III 9}
		10,100	42,7	52,0	0,9	4,4	Durchschnitt

Alter	Nr.	Absolute Leuko-zytenzahl	Prozentsatz				Bemerkungen
			P.	L.	E.	B.	
7. Lebenstag	1	4 700	26,0	65,5	1,0	7,5	I 2250000 {II 1430, III 3}
	2	13 500	46,0	48,0	0,7	5,3	I 3000000 {II 1554, III 7}
	3	12 100	38,8	53,2	2,4	5,6	I 2270500 {II 1497, III 8}
	4	11 600	37,5	57,0	1,5	4,0	I 2910500 {II 1516, III 6}
	5	4 700	46,0	51,5	0,5	2,0	I 2750000 {II 1177, III 2}
	6		58,0	40,0	0,5	1,5	
		9 300	42,1	52,5	1,1	4,3	Durchschnitt
10. Lebenstag	1	20 000	65,0	34,0	0	1,0	I 2687500 {II 1334, III 10}
	2	21 400	45,5	51,5	0,5	0,5	I 2475000 {II 1504, III 15}
	3	29 300	33,5	61,5	2,5	2,5	I 2750000 {II 1221, III 13}
	4	13 300	51,0	46,5	0,5	2,0	I 2450000 {II 1290, III 7}
	5	2 100	58,0	39,5	1,5	1,0	I 2487500 {II 1113, III 9}
	6	5 000	27,0	69,5	3,0	0,5	I 2672500 {II 1032, III 2}
	7	20 000	55,0	43,0	0,5	1,5	I 2930000 {II 1110, III 7}
	8	14 000	36,5	62,0	0,5	1,0	I 2725000 {II 1730, III 6}
	9		42,0	54,0	1,0	3,0	
		15 200	45,9	51,3	1,1	1,7	Durchschnitt
15. Lebenstag	1	18 600	15,5	80,0	1,0	3,5	I 3150000 {II 1683, III 10}
	2	27 200	39,5	59,0	0	1,5	I 2462500 {II 1042, III 12}
	3	22 400	45,0	49,5	1,0	4,5	I 3150000 {II 1688, III 12}
	4	12 500	39,0	54,0	1,0	6,0	I 2506300 {II 1400, III 7}
	5	18 000	44,0	55,0	0,5	0,5	I 3662500 {II 1628, III 8}
	6		53,0	46,0	0	1,0	
		10 700	39,3	57,3	0,6	2,8	Durchschnitt
20. Lebenstag	1	23 900	32,0	64,0	1,0	3,0	I 2850000 {II 1310, III 11}
	2	17 800	57,5	41,0	0	1,5	I 2900000 {II 1300, III 8}
	3	28 500	44,5	53,5	0,5	1,5	I 3925000 {II 1792, III 13}
	4	34 500	55,5	42,5	0,5	1,5	I 3100000 {II 1437, III 16}
		26 200	47,4	50,3	0,5	1,8	Durchschnitt

Alter	Nr.	Absolute Leuko-zytenzahl	Prozentsatz				Bemerkungen
			P.	L.	E.	B.	
30. Lebenstag	1	13 600	42,5	57,0	0,5	0	I 2900000 {II 1282 III 6
	2	16 800	45,5	54,0	0,5	0	I 2850000 {II 1353 III 8
	3	14 200	51,5	47,0	0,5	0,5	I 2900000 {II 1431 III 7
	4	34 900	57,0	42,5	0	0,5	I 4125000 {II 1184 III 10
	5	4 700	20,0	77,0	0	3,0	I 2350000 {II 1503 III 3
	6	13 300	47,5	51,0	0,5	1,0	I 2900000 {II 1308 III 6
	7	30 900	43,0	56,0	0	1,0	I 2560000 {II 1410 III 17
	8	26 400	57,0	42,4	0	1,6	I 2740000 {II 1450 III 14
	9	25 400	22,0	76,0	0,7	1,3	I 3000000 {II 1515 III 13
	10		39,0	57,4	0	3,6	
		21 400	42,5	56,0	0,3	1,2	Durchschnitt
2. Monat	1	35 000	43,0	54,5	1,0	1,5	I 4200000 {II 1920 III 16
	2	11 100	16,0	81,0	1,0	2,0	I 3600000 {II 1300 III 4
	3	15 500	38,0	60,0	0	2,0	I 3210000 {II 1450 III 7
	4	23 000	59,0	36,0	0	5,0	I 2700000 {II 1410 III 12
	5	17 300	59,0	36,0	1,0	4,0	I 3100000 {II 1250 III 7
		20 400	43,0	53,5	0,6	2,9	Durchschnitt
4. Monat	1	40 000	34,0	64,4	0,4	1,2	I 3300000 {II 1889 III 23
	2	14 700	42,5	56,0	0	1,5	I 3100000 {II 1684 III 8
	3	34 300	24,0	73,0	1,5	1,5	I 2510000 {II 1901 III 26
	4	45 100	23,0	74,5	0,5	2,0	I 3230000 {II 1717 III 24
		33 600	30,9	67,0	0,6	1,5	Durchschnitt
ca. 3jährig	1	18 300	36,0	61,0	3,0	0	♀ I 3666000 {II 1204 III 6
ca. 3jährig	2	19 000	42,0	49,0	4,0	5,0	♂ I 2962500 {II 2080 III 14
ca. 3jährig	3	37 800	30,0	65,0	3,0	2,0	♀ I 3000000 {II 1588 III 20
ca. 7 Monate	4	17 700	39,0	51,0	10,0	0	♂ I 3075000 {II 2946 III 17
ca. 7 Monate	5	34 800	30,0	65,0	3,0	2,0	♀ I 3000000 {II 1718 III 20
		25 500	35,4	58,2	4,6	1,8	Durchschnitt

Peroxydasereaktion auch die gleichen rundlichen Körnchen beobachtet.

Beim Menschen fällt die Oxydasereaktion sehr stark auf mit ihren zahlreichen kleinen Körnchen, und zwar fließt ab und zu blauer Farbstoff aus dem Zelleib.

Beim Hühnerblut ist es anders, d. h. es sind die Oxydasekörner so groß und deutlich, daß man sie auszählen kann. Obwohl zuweilen dieser Farbstoff wie eine Masse aussieht, fließt er nicht aus dem Zelleib, und wenn man dabei genau beobachtet, so kann man hellere Granula in demselben finden.

Bezüglich der Peroxydasereaktion ist es ganz anders als beim Menschen.

Die Sato-Sekiyasche Methode ist bekannt als blaue Reaktion. Beim Hühnerblut allein zeigen die Peroxydasekörnchen mehr oder weniger bräunlichen Ton.

Genaue Beobachtung läßt uns bemerken, wie die bräunlichen Körnchen die blauen kristallartigen Substanzen an sich ziehen. Bei May-Grünwaldscher Nachfärbung sind diese Substanzen manchmal ganz verloren, und die bräunlichen Körnchen werden klarer.

Nun kam es an die Sonnen, daß die bräunlichen Granula dabei die Hauptsache sind und die blauen Substanzen von ihr absorbiert werden.

So sieht es ganz blau aus, wenn letztere sehr reichlich sind. Gleichzeitig ist es bemerkenswert, daß jene bräunlichen Granula nach ihrer Größe und Zahl den Oxydasekörnern sehr ähnlich sind.

Erinnert man sich an die Oxydasereaktion beim Menschen, so kann man hier bejahen, daß beim Menschen die Peroxydasekörner aussehen, als wären sie gestreuter Sand.

Der Kern der oxy-peroxydasenegativen Pseudoeosinophilen ist mit ihrer undeutlichen Struktur schmal, und er färbt sich nach *Thyl* mehr pyknotisch oder sehr schlechter Weise. Ihr Protoplasma zeigt viele Lücken und ab und zu die Reste der verlorenen Granula. Sie machen den Eindruck der Altersschwäche auf uns.

Durch die Mikroskopierung dieser Vorgänge kann man beweisen, daß diese negativen Zellen nicht künstlich zerquetschte Produkte sind.

Die positiven Zellen zeigen sich dabei von Anfang an bläulich (positiv) wie bei Entwicklung der Platte, und die negativen Zellen erhalten sich farblos (negativ) bis zum Ende. Dies gilt selbst beim frischen Präparat mit frischen Reagenzen.



Der Kern der positiven Zellen ist dick und färbt sich nach *May-Grünwald* oder *May-Grünwald-Giemsa* sehr gut. Felderung deutlich. Färbt nach Thyl hellrötlich. Bei Sato-Sekiyascher Färbung sind diese positiven Zellen im allgemeinen kleiner als die negativen Zellen.

Echte eosinophile Zellen sind die typischen positiven Zellen, und zwar sind sie immer stark positiv.

Basophile Zellen sind refraktär gegenüber den Reagenzen, äußerst selten schwach positiv.

Die positiven Zellen sind immer polynukleär. (Ausnahme: basophile mononukleäre Zellen bei jüngeren Hühnern, doch sehr selten.)

Interessant ist die Tatsache, daß der Prozentsatz der positiven Zellen mit der Altersverschiedenheit verschieden ist.

In bezug auf diese Tatsache möchte ich weiter danach forschen, will aber hier kurz das Resultat meiner diesmaligen Arbeit erwähnen. Hühner im ganzen 78. Ausstrichpräparat zirka 150.

Während die positiven Zellen vor der Ausbrütungszeit nur 1—10 % der Polymorphkernigen besitzen, vermehren sie sich während der Ausbrütungszeit und einige Tage danach bis zu 16 bis 18 %, dann vermindern sie sich wieder bis zum Ende des zweiten Monats.

Dann vermehren sie sich wieder nach und nach, und am Ende des vierten Monats betragen sie 12—20 %. Dann steigen sie beträchtlich bis auf z. B. 70 %.

Angenommen, daß die peroxydasepositiven Zellen funktionelle vollkommene Leukozyten sind, so würde die myeloische Funktion bei Hühnern sich erst am Ende des fünften Monats vervollkommnen.

In der Periode von 10 Tagen bis zirka 2 Monaten, in welcher die peroxydasepositiven Zellen sich sehr vermindern, machen sich die protoplasmareichen Lymphozyten mit unregelmäßigem Kern geltend.

Wären diese Lymphozyten jene Arbeitsformen nach *Bergel*, so würde die lymphatische Funktion in dieser Periode sehr tätig sein.

Und es ist interessant, daß in derselben Periode die myeloische Funktion vielmehr schwächer erscheint, anderseits die obengenannten „Arbeitsformen" nach dem fünften Monat sinken, während dabei die peroxydasepositiven Zellen sehr tätig sind. Und man kann jene „Arbeitsformen" nicht vor der Ausbrütung finden. (Siehe die folgenden Tabellen.)

Protokolle.

Hühner.

Oxy-peroxydase Reaktion.
O. = Oxydase Reaktion.
P. = Peroxydase Reaktion.
( ) = Durchschnittliche Prozente der oxy- oder peroxydasepositiven Zellen.
[ ] = Durchschnittliche absolute Zahl der reaktionspositiven Zellen.

Alter	Nr.	P. +	P. —	O. +	O. —	Bemerkungen
		Zahl der Zellen				
16. Bebrütungstag	1	0	an einem Präparat	0	an einem Präparat	
	2	0	100	1	99	(0,5) [100]
17. Bebrütungst.	1	3	an einem Präparat	1	an einem Präparat	
18. Bebrütungstag	1	2	48	—	—	
	2	4	48	—	—	
21 Tage im Brutofen	3	0	—	—	—	
22 Tage im Brutofen	4	0	50	—	—	(3,5) [600]
21. Bebrütungst.	1	an einem Präparat	—	2	48	kurz vor der Ausbrütung
22. Bebrütungst.	2	7	96	—	—	(5,5) [200]
1. Lebenstag (Ausbrütungstag)	1	3	47	—	—	
	2	8	42	—	—	
	3	6	44	—	—	(11,3) [700]
2. Lebenstag	1	10	90	8	92	
	2	—	—	12	88	
	3	4	96	—	—	
	4	4	46	—	—	
	5	6	44	—	—	
	6	7	43	—	—	(9,8) [700]
3. Lebenstag	1	7	43	—	—	
	2	4	46	10	40	
	3	10	90	14	86	
	4	8	92	—	—	(12,0) [700]
4. Lebenstag	1	8	82	—	—	
	2	—	—	8	42	(12,0) [300]
5. Lebenstag	1	4	46	—	—	
	2	12	88	—	—	
	3	1	49	2	48	
	4	1	49	—	—	
	5	—	—	12	88	
	6	2	48	—	—	(6,8) [300]
7. Lebenstag	1	9	41	—	—	
	2	3	47	9	41	

Alter	Nr.	P. +	P. —	O. +	O. —	Bemerkungen
		Zahl der Zellen				
7. Lebenstag	3	16	84	—	—	
	4	—	—	12	88	
	5	8	42	—	—	
	6	1	99	—	—	(12,5) [500]
10. Lebenstag	1	0	100	—	—	
	2	14	86	—	—	
	3	1	49	—	—	
	4	—	—	1	49	
	5	2	98	—	—	
	6	4	96	—	—	(4,0) [300]
15. Lebenstag	1	8	92	—	—	
	2	1	99	—	—	
	3	10	90	8	92	
	4	8	42	—	—	
	5	5	95	3	97	(7,6) [600]
20. Lebenstag	1	1	49	—	—	
	2	2	98	1	99	
	3	0	100	—	—	
	4	4	46	—	—	
	5	7	43	—	—	
	6	1	99	—	—	
	7	6	44	—	—	(5,5) [700]
30. Lebenstag	1	6	44	14	86	
	2	11	89	10	90	
	3	3	42	8	92	
	4	4	96	—	—	
	5	4	96	—	—	
	6	1	49	—	—	(6,8) [600]
2. Monat	1	4	96	—	—	
	2	0	an einem Präparat	—	—	
	3	1	99	—	—	
	4	6	94	—	—	
	5	0	100	—	—	(2,2) [200]
4. Monat	1	5	45	—	—	
	2	20	80	—	—	
	3	17	83	—	—	
	4	6	94	—	—	(13,3) [1 400]
ca. 3jährig	1	38	62	40	60	
ca. 1jährig	2	10	90	6	94	
ca. 3jährig	3	72	28	60	40	
ca. 5 mon.	4	67	33	—	—	
ca. 3jährig	5	50	50	—	—	
ca. 3jährig	6	40	60	—	—	

Alter	Nr.	P. +	P. —	O. +	O. —	Bemerkungen
		Zahl der Zellen				
ca. 7 mon.	7	55	45	—	—	
ca. 7 mon.	8	56	44	—	—	
ca. 5 mon.	9	55	45	—	—	(48,4) [4 900]

Alter	Nr.	P.	O.
		Positive Zellen in 50 Gesichtsfelder	
		Okular × 5 Objekt 1/12" }	Tubus nicht herausgezogen. Zeiß.
1. Lebenstag	1	2	2
	2	10	7
2. Lebenstag	1	0	6
	2	6	6
30. Lebenstag	1	4	5
	2	0	0
	3	1	0
	4	4	5
	5	0	0
	6	0	0

Zusammenfassung und Schlußbetrachtung.

A. Weiße Ratte.

1. Gesamte Leukozytenzahl.

Etwa eine Woche vor der Geburt ist die Zahl sehr klein und vergrößert sich ziemlich plötzlich in der Nähe der Geburt bis zum ersten Lebenstage, dann vermindert sie sich nach und nach.

Vom vierten oder fünften Lebenstage an bis zum Ende der dritten Woche zeigen sich ziemlich niedrige Zahlen, und zwar gibt es keine besonderen Schwankungen dazwischen. Nach der dritten Woche erreicht es nach allmählichem Steigen die höhere normale Zahl der Erwachsenen.

2. Verhältnisse.

a) Neutrophile polymorphkernige Leukozyten.

Diese sind etwa eine Woche vor der Geburt zirka 30—33 %, dann steigen sie plötzlich an und werden kurz vor der Geburt 54 %.

Am ersten Lebenstage haben sie ihr Maximum von 78 %. Ziemlich auffallenderweise sich erniedrigend, werden sie schon am fünften Lebenstage 45 %. Danach kommt eine allmähliche Erniedrigung, und am Ende des ersten Monats erreichen sie das Minimum von 17 %. Im weiteren Verlauf danach erreichen sie den normalen Wert der Erwachsenen von 27 %.

b) Lymphozyten.

Die Lymphozytenkurve verläuft ganz entgegengesetzt jener der Neutrophilen. So bilden diese beiden Kurven die „zwei Kreuzungen". Die eine ist zwei Tage vor der Geburt und die andere am fünften Lebenstage.

Die Lymphozyten haben ihr Minimum, 14 %, am ersten Lebenstage und ihr Maximum, 77 %, am Ende des zweiten Monats (Abb. 1).

In bezug auf die absolute Zahl der obengenannten beiden Zellen haben beide ihr Minimum im Fötalleben. Die neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten vermehren sich bis zur Geburt, mit ihrem Maximum am ersten Lebenstage. Nun vermindern sie sich auffallenderweise bis zum Ende der ersten Woche, dann nach und nach bis zum 22. Lebenstage. Später vermehren sie sich wieder und erreichen allmählich den Erwachsenenwert.

Die Lymphozyten dominieren im Fötalleben, aber sie sind zwischen dem letzten Tage des Fötallebens und dem fünften Lebenstage von den Polymorphkernigen besiegt worden. Doch dominieren sie vom letzteren Tage an wieder und erhalten bis zum 22. Lebenstage die beinahe gleiche Zahl. Nach kolossaler Vermehrung erreichen sie den Wert des Erwachsenen.

c) Eosinophile polymorphkernige Leukozyten.

Sie sind in der letzten Periode des Fötallebens, in der früheren Lebensperiode nur zu 0,5 % beobachtet worden, und danach, nach dem 15. Lebenstage, sind sie über 2 % beobachtet worden. Dann geht ihr Prozentsatz auf den der Erwachsenen über.

d) Basophile Zellen.

Sie werden entweder sehr wenig oder gar nicht beobachtet.

e) Übergangsformen und große mononukläre Leukozyten.

Diese bilden wenigstens 3 % der gesamten Leukozyten, und zwar treten sie am Ende des Fötallebens und in der frühen Lebensperiode zu 10 % auf.

B. Hühner.

1. Gesamte Leukozytenzahl.

Vor der Ausbrütung sind im allgemeinen sehr wenig vorhanden. Bis zum 20. Tage vermehren sie sich relativ rasch, dann zeigen sie eine Neigung zur Verminderung.

Am Ende des vierten Monats haben sie das Maximum und erreichen, sich vermindernd, die durchschnittliche Zahl der erwachsenen Hühner: 25 500.

2. Verhältnisse.

a) Pseudoeosinophile polymorphkernige Leukozyten.

Ihr Prozentsatz beträgt 6 Tage vor der Ausbrütungszeit 86 %, kurz vor derselben 78 %. Am vierten Lebenstage kreuzt ihre Kurve jene der Lymphozyten zu 45 %.

Von dieser Zeit an erhält sie sich den erniedrigten Prozentsatz, der endlich zum Prozentsatz der Erwachsenen, zu 35 %, übergeht.

b) Lymphozyten.

Hier verläuft die Kurve auf umgekehrte Weise. Also haben sie vor der Ausbrütungszeit einen sehr kleinen Prozentsatz: 9 %. Dann kreuzt ihre Kurve am vierten Lebenstage jene der Pseudoeosinophilen und hält den dominierenden Prozentsatz bis zum Ende (Abb. 2).

Über der absoluten Zahl der beiden Leukozyten kann man vor der Ausbrütungszeit die kleineren Zahlen sehen, und hier gehen die beiden Kurven, von welchen die der Pseudoeosinophilen dominiert, parallel. Aber nach dem vierten Lebenstage steigen sie, diesmal die der Lymphozyten dominierend, und zwar ist die Parallelität noch erhalten.

Vom 20. Tage an vermindern sich die Pseudoeosinophilen nach und nach, um den Wert wie bei Erwachsenen zu erreichen.

Die Lymphozyten aber vermindern sich wenig bis zum Ende des zweiten Monats; doch haben sie ihr Maximum am Ende des vierten Monats, dann erreichen sie nach einer Senkung die Zahl wie bei Erwachsenen.

c) Eosinophile polymorphkernige Leukozyten.

Kurz vor und nach der Ausbrütungszeit sind sie durchschnittlich zu 2,0—2,5 % vorhanden, und bei jüngeren Hühnern sind sie noch weniger. Der Prozentsatz 4,5 % ist der Wert, der erst bei erwachsenen Hühnern erreicht wird.

d) Basophile Zellen.

Bald nach der Ausbrütung befinden sie sich in einem besonders höheren Prozentsatze, nämlich 5,8 %. Im allgemeinen sind sie nur 2,5—3,0 %, bei den erwachsenen Hühnern 1,8 %.

Ich habe keine Zellen beobachtet, die den sogenannten großen Mononukleären entsprechen können.

3. Oxy-Peroxydasereaktion beim Hühnerblut.

Ich habe die beiden Reaktionen parallel verrichtet. Die Morphologie der positiven Zellen und ihre Zahlverhältnisse wurden erforscht.

Dadurch habe ich festgestellt, daß beim Hühnerblut die beiden Reaktionen, wenigstens beim physiologischen Zustand, gleichwertig sind.

Unter den polymorphkernigen Leukozyten gibt es zwei Arten, wovon die eine reaktionspositiv und die andere reaktionsnegativ ist.

Es ist eine interessante Tatsache, daß die Zahlverhältnisse der beiden Zellarten sich mit der Altersverschiebung verändern.

Nämlich vor der Ausbrütung sind die positiven Zellen zu 1—10 % der Polymorphkernigen beobachtet. Aber zur Ausbrütungszeit werden sie etwas mehr beobachtet, und in den folgenden ein bis zwei Tagen bleiben sie zu beinahe gleichen Prozentsätzen, höchstens zu 16—18 %.

Obwohl ihr Prozentsatz von dem zehnten Lebenstage an bis zum Ende des zweiten Monats eine Neigung zur Verringerung zeigt, steigt er wieder und erreicht nach dem vierten Monat 50 % und mehr.

Wenn man die oxy-peroxydasepositiven Zellen als die funktionellen vollkommenen Zellen annimmt, so kann man sagen, daß die myeloische Funktion bei Hühnern erst nach dem fünften Monat vollkommen wird.

Hier möchte ich die angenehme Pflicht erfüllen, Herrn Prof. Dr. *S. Kuriyama* für seine freundliche Leitung bei meiner Arbeit und meinen Freunden, die mich unterstützten, den herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Klieneberger, Carl, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. 1912. — *Takagi,* Folia Haematologica Janu. 1923. H. 2. — *Hyman Schalit Lippmann,* Amer. J. of D. of Child. May. 1924. — *Knapp,* The Anatomy of the Domestic. Fowl. — *Feldman,* The prinaples of Antenatal and pastnatal Child physiology. — *Naegeli,* Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. 1919—1923. Aschoff

(pathologische Anatomie 1919). — *Benjamin,* Handbuch d. Kinderheilkunde (*Pfaundler* u. *Schloßmann*). Bd. 1. 1923. — *Pomini, Francesco,* Folia gynaecol. Bd. 18. H. 2. 1923. (Referat.) — *Leenhardt,* La pratique des Maladies des Enfants. 4. 1910. — *Domarus,* Methodik d. Blutuntersuchung. 1921. — *Jaschke,* Physiologie, Pflege u. Ernährung d. Neugeborenen. 1917. — *Bergel,* Die Lymphozytose. 1921. — *v. Schilling,* Das Blutbild u. seine klinische Verwertung. 1924. — *Helly,* Ergebnisse d. allg. pathol. u. path. Anatomie d. Menschen u. d. Tiere. 1914.

草間 金井 日本病理學會會誌 太正八年 白鼠ノ移行型及大單核細胞 草間 葛西 小林 細菌學雜誌 第二百七十五 白鼠ノ移行型及大單核細胞 小宮悦造 日本病理學會會誌 大正八年「アヅール」顆粒 佐藤 關谷 東北醫學會雜誌 第六巻 第五冊「ペ オ」及應 佐藤 吉松 東北醫學會雜誌 第八巻 第一冊「ペ オ」反應 實驗醫報 第八年九十四號「ペ オ」反應 鈴木王計 東北醫學會雜誌 第七巻 第一冊「ペ オ」反應 鈴木王計 東北醫學會雜誌 第七巻 第二三冊「ペ オ」反應 鈴木王計 日本病理學會會誌 四巻 勝沼 日本病理學會會誌 五巻 勝沼 日本病理學會會誌 八巻

Oppenheimer, Die Fermente u. ihre Wirkungen. Bd. 2. 1913. — *Derselbe,* Handb. d. Bioch. d. Menschen u. d. Tiere. Bd. 1. 1924. — *Derselbe* und *Otto Weis,* Grundriß der Physiologie. 1922. — **隅川 柿内 醫化學提要 大正十一年 酵素** *Schultze,* Münch. med. Wschr. 1869. Nr. 4.

VI.

(Aus der Kinderklinik der königl. ungarischen Elisabeth-Universität in Pécs [Direktor: Prof. Dr. *Paul Heim*] und aus dem Institut für Pathologische Anatomie derselben Universität [Direktor: Prof. Dr. *Béla von Entz*].)

Untersuchungen über die Pathologie der Säuglingsintoxikation.

III. Mitteilung.

Pathologisch-anatomische Beobachtungen bei der experimentellen Intoxikation und Exsikkose.

Von

Dr. EUGEN KRAMÁR und Dr. ANDREAS KOVÁCS.

In der II. Mitteilung[1]) wurde der Nachweis erbracht, daß dem Nahrungseiweiße zweifache Bedeutung im Zustandekommen der Intoxikation zukommt. Erstens schafft das Eiweiß die Möglichkeit, daß es überhaupt zur Wasserverarmung kommen kann: je eiweißreicher die gebotene Nahrung, desto größer wird das Wasserbedürfnis des Organismus; je größer der Wasserbedarf des Körpers, desto näher die Gefahr des Wasserdefizites. Durch die Wasserverarmung kommt es aber zu einer Störung im Eiweißstoffwechsel, die für die toxischen Symptome sensu strictiori (Bewußtseinsstörung, nervöse Symptome) unmittelbar verantwortlich ist. Im Laufe dieser Versuche machte sich das Bedürfnis geltend, Wasserverarmung bei vollkommen eiweißfreier Nahrung hervorzurufen. Dies gelang uns tatsächlich. Diese „reine experimentelle Exsikkose" stellt einen sehr interessanten pathologischen Zustand dar, sie ermöglicht uns eine wichtige Frage der Pathologie der Intoxikation in Angriff zu nehmen. Die Frage lautet: „Was ist der Unterschied zwischen der experimentellen Intoxikation und der reinen Exsikkose?" Die Antwort auf diese Frage entscheidet gleichzeitig eine zweite Fragestellung: „Welche von den Symptomen der Intoxikation sind die unmittelbaren Folgen der Wasserverarmung und welche müssen der auf dem Boden der Exsikkation sich entwickelnden Eiweißstoffwechselstörung zur Last gelegt werden?" Diese Versuche sind bereits abgeschlossen und werden demnächst veröffentlicht; hier soll nur über jene pathologisch-

anatomischen Befunde berichtet werden, die während dieser Versuche zur Beobachtung kamen.

Es gehört sozusagen zum Wesen der Intoxikation, daß im Verhältnis der bunten Fülle der klinischen Symptome die Obduktion gewöhnlich eine auffallend geringe Ausbeute aufzuweisen hat. Ausgesprochene und pathognomonische Veränderungen finden wir eigentlich nur in der **Leber.** Sie ist vergrößert und zeigt einen hellen, bräunlich-gelblichen Farbenton: Fettleber.

Über die pathologische Bedeutung der Fettleber wird viel diskutiert; eines steht aber fest, nämlich, daß nicht die Erscheinung des Fettes in der Leber das wichtigste Moment darstellt, sondern die Ursache, die zur Fettdeposition geführt hatte. Eine Fettinfiltration zum Beispiel, die unter physiologischen Bedingungen entstanden ist, kann kaum mit einer Beeinträchtigung der Leberfunktion gleichbedeutend sein, da gewöhnlich auch ihre Ursache (Überfütterung) nicht als pathologisch zu bezeichnen ist. Fettleber, die bei pathologischen Zuständen, besonders bei Infektionskrankheiten angetroffen werden, sind ganz anders zu deuten: hier liegt der Fettdeposition eine pathologische Schädigung zugrunde, somit läßt die Fettleber gleichzeitig eine Funktionsstörung vermuten.

Offenbar gehört die Fettleber toxischer Säuglinge in diese zweite Gruppe. Über die Art und Weise, wie diese Leberschädigung zustande kommt, sind die Meinungen bei weitem nicht einig. *Czerny*[2]) vermutet die Wirkung von Bakteriotoxinen, da er Fettleber gewöhnlich nur bei solchen Säuglingen gesehen hat, bei welchen alimentäre Störung mit Infekt vergesellschaftet war, während er dieselbe bei reiner alimentären Intoxikation zu vermissen glaubte. Im Gegensatz hierzu bekam *Stephani*[3]) die Fettleber immer bei schweren akuten Ernährungsstörungen, in erster Linie bei der Intoxikation zu sehen. *Rosenbaum*[4]) bestimmte den Fettgehalt der Leber toxischer Säuglinge und kam zum Schluß, daß, obwohl Beziehungen zwischen dem Grade der Fettinfiltration und der Schwere der Wasserverarmung des Organismus sicherlich bestehen, eine direkte Abhängigkeit der Fettleber von der Intoxikation geleugnet werden muß.

Schiff, *Bayer* und *Choremis*[5]) denken an den Antagonismus, der zwischen Fett- und Glykogengehalt der Leber bekanntlich besteht und werfen auf Grund *Rogers* Versuche die Frage auf, ob nicht in der Glykogenverarmung selbst das schädliche Moment zu suchen wäre. In interessanten Versuchen an Hunden gelangen sie zum Ergebnis, daß unter der Wirkung der Wasser-

entziehung, wenn gleichzeitig Eiweiß gefüttert wird, Fettleber auftritt und Hand in Hand damit Glykogenverarmung. Beide werden aber vermißt, wenn bei gleicher Wasserentziehung kein oder wenig Eiweiß in der Nahrung anwesend ist. Daraus wird gefolgert, daß die Leberveränderung nicht durch die Exsikkose herbeigeführt werde, sondern wahrscheinlich durch Eiweißabkömmlinge, die ihre Entstehung der durch die Exsikkose bedingten Störung des intermediären Eiweißstoffwechsels verdanken.

Bereits in der II. Mitteilung haben wir darauf hingewiesen, daß in diesen Versuchen von *Schiff* und seinen Mitarbeitern unter den von ihnen geschaffenen Bedingungen *überhaupt keine Exsikkose erzielt wurde, sondern lediglich ein Zustand, in welchem infolge der Eiweißarmut der Nahrung der Wasserbedarf der Tiere soweit herabgesetzt war, daß bereits das in beschränktem Maße zugeführte Wasser zur Deckung des Wasserbedürfnisses ausreichte. Daraus geht nun aber natürlich hervor, daß es nicht zuläßig ist Erscheinungen, die in diesem Zustande angetroffen oder vermißt werden, mit der Exsikkose in Beziehung zu bringen,* wie dies die genannten Autoren taten.

Durch die Feststellung dieser Tatsache wird die Diskrepanz, die zwischen den Versuchsergebnissen von *Schiff* und unseren hier zu schildernden Befunden zu bestehen scheint, restlos aufgeklärt. *Wir fanden nämlich im Gegensatz zu Schiff ausgesprochene Fettleber bei Hunden mit Intoxikation ebenso wie bei solchen mit reiner Exsikkose.*

In den beiden Versuchsgruppen (es kamen insgesamt 10 Hunde mit Intoxikation und 9 mit Exsikkose zur Aufarbeitung) war die Leber mäßig vergrößert, mit etwas abgerundeten Kanten; die Schnittfläche war gelblich-hellbraun, die Schnittflächenzeichnung verschwommen. Mikroskopisch fand sich ausgesprochene Hyperämie in den Gefäßen, und zwar ziemlich gleichmäßig verteilt auf die interlobularen Gefäße, wie auch auf die Zentralvenen. In den Leberparenchymzellen waren kleine Vakuolen nachweisbar, welche in Gefrierschnitten mit Sudanfärbung ziegelroten Fettkügelchen entsprachen. Die Verteilung des Fettes auf die Zellen der Acini ist relativ gleichmäßig. Es wurden natürlich in den einzelnen Fällen geringere Unterschiede gefunden, die sich aber fast nur auf die Größe der Fettkügelchen bezogen, da wir Leberzellen, welche kein Fett enthielten, in unseren Präparaten kaum feststellen konnten. Feinste Fettbröckelchen waren auch im

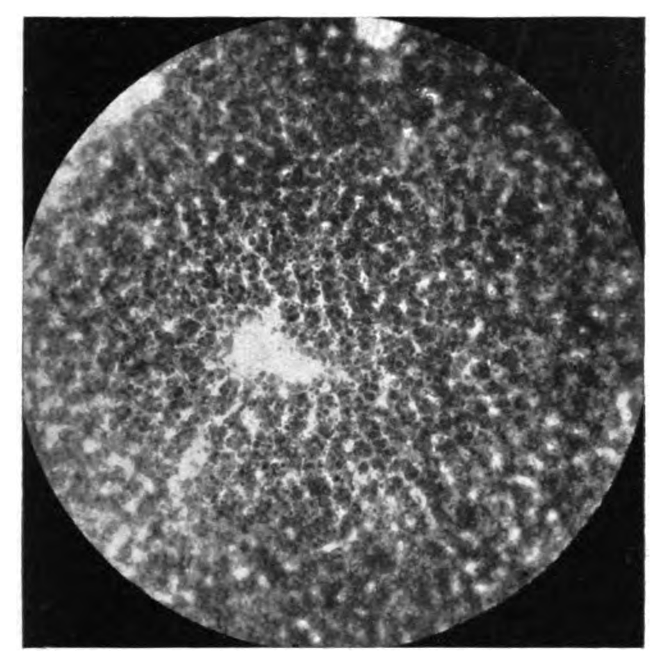


Abb. 1. Fettleber mit Fettkügel gefüllten Parenchymzellen. Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Sudan III. Vergr. 350.



Abb. 2. Nierenrinde.
Das Epithel der dunkel erscheinenden gewundenen Kanälchen enthalten Fett. Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Sudan III. Vergr. 300.

Zylinderepithel einiger Gallengänge festzustellen. Die Leber der Kontrolltiere enthielt niemals Fett.

Ein Unterschied zwischen Intoxikationshund und Exsikkationshund war auch im mikroskopischen Bilde nicht wahrzunehmen.

Im Gegensatz zu Schiff kommen wir also zum Schluß, daß die Fettleber bei der Intoxikation als direkte Folge der Wasserverarmung des Körpers, der Exsikkose, zu betrachten ist.

Eine schwere Funktionsstörung erleidet bei der Intoxikation auch die **Niere.** Während aber die Funktionsstörung der

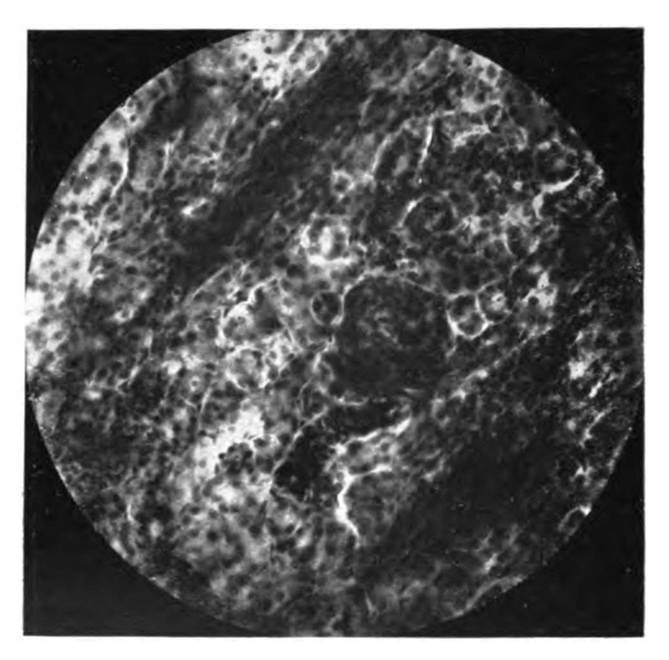


Abb. 3. Dieselbe wie Abb. 2. Vergr. 700.
Besonders auffallend sind die verfetteten Kanälchen um den in der Mitte befindlichen Glomerulus.

Leber gewöhnlich auch durch anatomische Veränderungen gekennzeichnet ist, begleitet eine solche die Nierenstörung viel seltener. *Czerny*[2]), der sich mit dem Verhältnis zwischen Funktionsstörung und anatomischem Befund viel beschäftigt hatte, sagt: „Findet sich eine hochgradig verfettete Leber, so pflegt auch die Niere schon makroskopisch eine erhebliche Verfettung erkennen zu lassen, die sich mikroskopisch noch überzeugender darstellen läßt . . .“ Er hebt des weiteren ausdrücklich hervor, daß die klinisch nachweisbare Funktionsstörung mit dem anatomischen Befunde nicht im Einklange steht.

Auch wir fanden die Nierenveränderung bei unseren Hunden bei weitem nicht so regelmäßig, als die Veränderung der Leber. War sie aber vorhanden, so war der Befund ziemlich einheitlich. Die Nieren zeigten schon bei der Sektion eine ausgesprochene Hyperämie, die Schnittflächenzeichnung war übrigens immer eine regelmäßige. Das mikroskopische Bild bestätigte vollauf die Hyperämie, welche am ausgesprochensten im Gebiete der geraden Kanälchen war. Die Gefrierschnitte mit Sudan zeigten Fettkügelchen in ziemlicher Menge im Epithel der *gewundenen Kanälchen*, wogegen die geraden Kanälchen niemals Fett enthielten*). (Dieser Befund muß aber sehr vorsichtig beurteilt werden, da eine Verfettung der Niere bei Hunden bei Fettfütterung auch unter normalen Verhältnissen vorkommen kann.)

Diese Veränderungen waren gleichartig, ob es sich nun um Hunde mit experimenteller Intoxikation oder um solche mit reiner Exsikkose handelte. Auch bezüglich Intensität oder Häufigkeit konnte kein Unterschied gefunden werden.

In jüngster Zeit gewinnt die Auffassung mehr und mehr Gewicht, daß die Erscheinungen seitens des Magendarmtraktes nicht als obligate und charakteristische Symptome der Intoxikation betrachtet werden können, da wir ja oft schwere toxische Zustände ohne Brechdurchfall zu Gesicht bekommen. Anatomische Veränderungen von seiten der **Schleimhaut des Magendarmtraktes** können demnach nur in jenen Fällen erwartet werden, wo der toxische Symptomenkomplex sich auf dem Boden einer Dyspepsie oder Dysenterie entwickelt hatte (primäre Darmstörung) oder aber, wenn sich zu einer aus parenteralen Gründen entstandenen Intoxikation später, gewöhnlich auf dem Höhepunkt der Krankheit ein Durchfall hinzugesellt (wir möchten ihn als sekundäre Darmstörung bezeichnen). Im ersten Falle liegen die bekannten Prozesse der Dyspepsie oder Dysenterie vor. Was aber die Ursache des Durchfalles und der evtl. damit verknüpften anatomischen Darmveränderungen im zweiten Falle betrifft, so könnte man sich hierüber zwei verschiedene Vorstellungen machen.

1. Es wäre möglich, daß dieser Durchfall überhaupt nicht

*) Es kann kein Zufall sein, daß auch bei der Säuglingsintoxikation gerade dieselben Nierenpartien, die gewundenen Kanälchen, eine Veränderung erleiden. Nach *Czerny* sollen sowohl die Epitehlzellen, als auch deren Kerne in diesen Kanälchen weniger Farbstoff aufnehmen als das übrige Nierenparenchym.

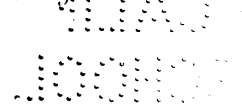
in kausaler Beziehung zu der Intoxikation stünde, vielmehr seine Entstehung derselben parenteralen Grundkrankheit verdanke, die die Intoxikation auslöste und die ein andersmal auch zu Darmstörungen allein, ohne Toxikose, hätte führen können (parenterale Dyspepsie). Durchfall und Toxikose wären also hier auf derselben Grundlage entstehende koordinierte Erscheinungen.

2. Andererseits scheint uns auch die Vorstellung nicht gezwungen, daß die Intoxikation selbst, wahrscheinlich durch die Exsikkose, schädigend auf die Darmschleimhaut einwirkt und so die Ursache der Darmstörungen wird.

Wir glauben, daß beide Möglichkeiten isoliert, wie auch in Kombination vorkommen, und zwar glauben wir das auf Grund unserer tierexperimentiellen Beobachtungen.

Wie es bereits bei der Besprechung der experimentellen Hundeintoxikation erwähnt wurde [s. I. Mitteilung[6]], bekommt man auf dem Höhepunkte der Intoxikation nicht selten Darmerscheinungen zu sehen, Durchfälle mit schleimigen, manchmal auch blutvermischten Stühlen. Bei diesen Hunden fanden sich linsengroße und größere hyperämische Flecken im ganzen Dünndarm, im Dickdarm nur in dessen mittleren und unteren Partien, und zwar der Hauptsache nach den Längsstreifen entlang. Im Duodenum wurden in einigen Fällen unter der Schleimhaut geschwollene Lymphknötchen gefunden, hier fehlte in zwei Fällen die Schleimhaut, so daß die Lymphknötchen als follikuläre Geschwüre imponierten, welche von einer hyperämischen Zone umgeben waren. In den hyperämischen Flecken der Dünndarmschleimhaut fanden wir hirsekorngroße umschriebene Blutungen. Histologisch zeigte sich eine ausgesprochene kapilläre Blutfülle, welche wir auch in den obersten Teilen der Darmzotten verfolgen konnten, auch sahen wir vereinzelt kleine diapedetische Blutungen. Ausgesprochene Entzündungserscheinungen haben wir sonst nicht beobachtet. Nur in einem Falle konnten wir ein Dickdarmgeschwür verzeichnen mit entzündlicher Unterfläche, daneben die sehr ausgesprochenen, oben beschriebenen Darmveränderungen. In wenigen Fällen trat eine mäßige Anhäufung von Rundzellen mit wenigen gelapptkernigen Leukozyten neben den strotzend gefüllten Kapillaren auf.

Bei Hunden, die eiweiß- und wasserfrei gefüttert waren, also bei der reinen Exsikkose, fanden sich etwa mit der gleichen Häufigkeit die gleichen Darmveränderungen wie bei den toxischen Hunden. Daraus geht aber hervor, daß diese Veränderungen durch die Wasserverarmung bedingt sind.



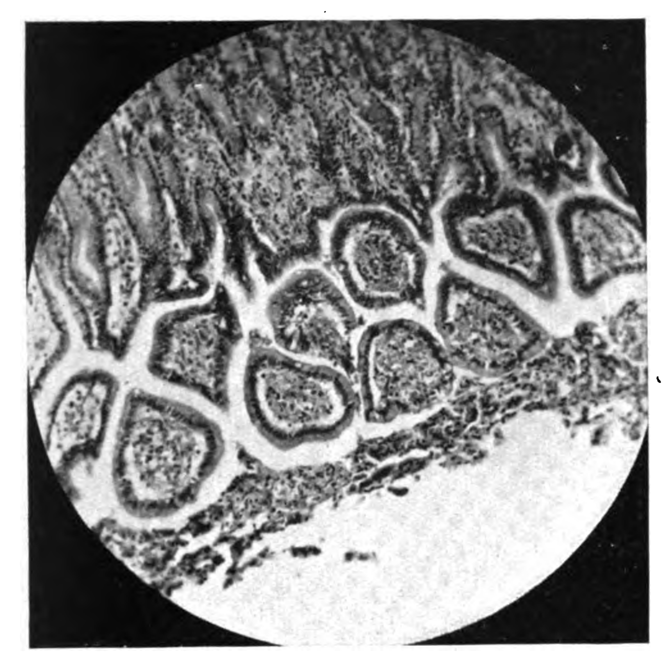


Abb. 4. Dünndarmschleimhautpartie.
Hyperämie und Diapedese in den Zotten. Azeton-Zelloidin-Paraffin.
Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 400.

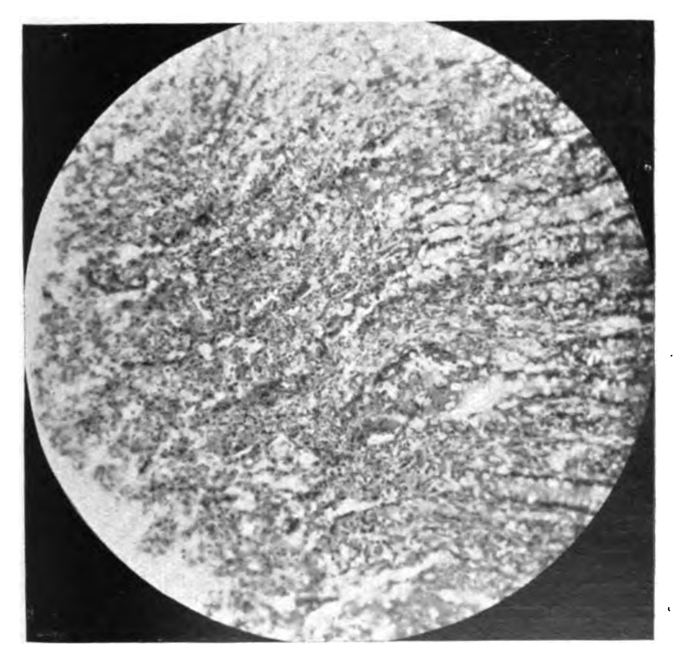


Abb. 5. Dünndarmschleimhautpartie. Viele Becherzellen. Hyperämie und Diapedese. Mäßiges Rundzelleninfiltrat. Azeton-Zelloidin-Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 350.

Wollen wir diese Beobachtung mit jenen Befunden in Parallele setzen, die im Darme toxischer Säuglinge manchmal angetroffen werden, so zeigt sich ungezwungen eine gewisse Analogie. Wir haben anatomische Belege dafür, daß bei schweren Ernährungsstörungen, in erster Linie bei der Intoxikation, manchmal Blutungen in der Darmschleimhaut auftreten. Bei der Besprechung der pathologischen Anatomie der Ernährungsstörungen schreiben *Czerny* und *Keller*[2]): „... Abgesehen von dem wechselnden Gehalt der Darmmukosa an Leukozyten lassen sich in derselben sowohl makroskopisch, wie

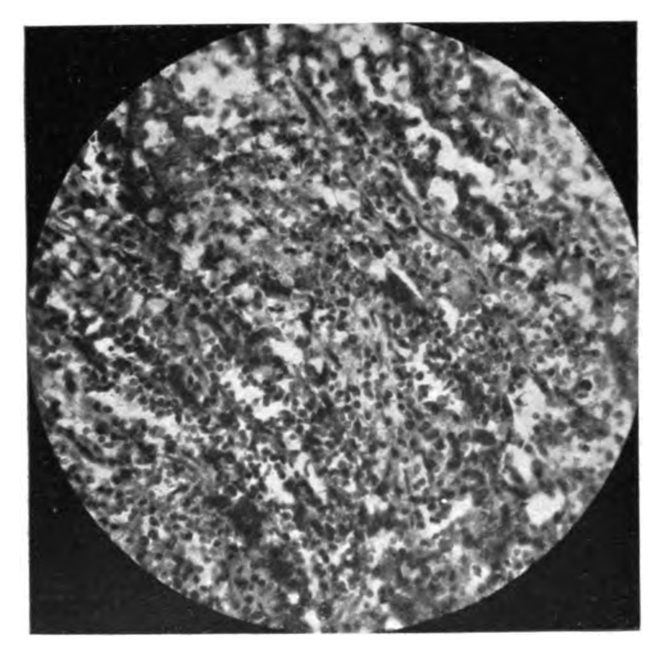


Abb. 6. Dieselbe wie Abb. 5. Vergr. 700.

mikroskopisch kleine Hämorrhagien nachweisen. Ihre Ursache ist durch die mikroskopischen Untersuchungen nicht aufzuklären. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um Blutungen per diapedesin ..." Auch *Canelli*[7]) fand bei Säuglingen, die an Toxikose gestorben waren, im Dünndarm, im Wurmfortsatz, in den Biegungen des Kolons und im Mastdarm Blutungen. *Engel*[8]) sah im Magen toxischer Säuglinge Hämorrhagien, hämorrhagische Erosionen, die er als Reizerscheinungen von Seiten des Vagus auffassen zu können glaubt.

Auf Grund unserer Versuche erscheint es also durchaus denkbar, daß auch bei der Säuglingsintoxikation die Exsikkose

allein, ohne Mitwirkung von anderen durchfallerregenden Faktoren, eine anatomische Veränderung der Darmschleimhaut mit konsekutiver Darmstörung hervorrufen kann.

Über die genauere Entstehungsweise dieser Veränderungen können wir vorläufig nur Vermutungen äußern. Man könnte an eine unmittelbare Schädigung der Schleimhautzellen denken; die anatomischen Veränderungen der Gefäße und Kapillaren jedoch lassen eher eine Mitwirkung nervöser Momente — vielleicht im Sinne *Engels* — vermuten.

Es fiel uns auf, daß die geschilderten Veränderungen, wenn sie nur geringgradig entwickelt waren, bereits einige Stunden nach dem Tode zu verschwinden begannen: die Hyperämie ließ nach und konnte auch mikroskopisch kaum mehr nachgewiesen werden. Die Ursache dieser Erscheinung kann nur darin liegen, daß die Hyperämie hier in erster Linie durch die Blutfülle der Kapillaren bedingt ist; von hier aus weicht aber das Blut nach dem Tode bekanntlich sehr leicht in der Richtung der größeren Gefäße ab. Auf Grund dieser Beobachtung scheint es uns wahrscheinlich, daß man ähnliche Befunde auch bei der Säuglingsintoxikation öfters erheben könnte, wenn die Sektion unmittelbar nach dem Tode erfolgen würde. Wir wollen diesem Umstand in Zukunft mehr Augenmerk schenken.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die die experimentelle Hundeintoxikation charakterisieren, lassen sich folgend zusammenfassen: Fettleber, fettige Infiltration der Nieren, in Fällen, wo Darmsymptome bestanden, hyperämische Flecken in der Darmschleimhaut, mikroskopisch durch strotzend gefüllte Kapillaren und geringe diapedetische Blutungen gekennzeichnet.

Bei der reinen Exsikkose ist der anatomische Befund genau derselbe. Daraus muß gefolgert werden, daß für die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Intoxikation die Exsikkose unmittelbar verantwortlich ist.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Kramár*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 115. 1927. — [2]) *Czerny-Keller*, Des Kindes Ernährung usw. 2. Aufl. 1925. — [3]) *Stephani*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 101. 1923. — [4]) *Rosenbaum*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 28. — [5]) *Schiff, Bayer* und *Choremis*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 109. — [6]) *Kramár*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 114. 1926. — [7]) *Canelli*, Zit. bei *Czerny*. — [8]) *Engel*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 30. 1921.

VII.

(Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie in Düsseldorf [dam. stellv. Direktor: Privatdozent Dr. *Heinr. Müller*].)

Über mikroskopische Veränderungen im Kehlkopf beim Keuchhusten [1]).

Von

FRANZ HEINRICHSBAUER.

Die Diagnose Keuchhusten kann nur klinisch auf Grund bestimmter Krankheitssymptome gestellt werden. Da uns bis heute weder ein spezifischer Erreger, noch charakteristische pathologisch-anatomische Veränderungen bekannt sind, sind wir überhaupt nicht in der Lage, an der Leiche Keuchhusten zu diagnostizieren. Die Schwierigkeit, solche Veränderungen zu erheben, ist vor allem dadurch bedingt, daß der Keuchhusten keine tödliche Erkrankung darstellt, daß ein tödlicher Ausgang stets auf Sekundäraffektionen und -infektionen zurückzuführen ist, wobei denn eine Abzweigung der vorgefundenen pathologisch-anatomischen Veränderungen nicht möglich ist. Da auch eine Übertragung des Keuchhustens auf Tiere bisher nicht völlig überzeugend geglückt ist oder jedenfalls kein charakteristisches Krankheitsbild erzeugt wurde, sind wir zur Untersuchung reiner, nur auf Keuchhustenerkrankung zu beziehender Veränderungen auf Zufälle (plötzlicher Tod aus äußeren Gründen) angewiesen.

Immerhin würden wir dem erwünschten Ziele, unabhängig von klinischer Vorgeschichte die Diagnose Keuchhusten zu stellen, erheblich näher kommen, wenn es uns gelänge, anatomische Veränderungen aufzufinden, die zwar an sich nicht spezifisch, aber doch nach der Häufigkeit des Vorkommens, nach ihrer Größe und Art und nach dem Zusammentreffen mit an-

[1]) Aus äußeren Gründen unterblieb bisher die Veröffentlichung vorliegender Untersuchungen, die schon einige Zeit zurückliegen.

deren Befunden charakteristisch genug sind, eine Differentialdiagnose gegenüber anderen Infektionskrankheiten zu ermöglichen.

Über die ersten Läsionen beim Keuchhusten sind wir nur durch die Autopsie am Lebenden, nicht durch Nekropsien unterrichtet. Die klinische Beobachtung lehrt, daß wir im ersten Stadium meistens einen vom Nasen-Rachenraum bis in den Larynx hinein sich erstreckenden, mit Rötung, Schwellung, Schleimsekretion einhergehenden akuten Katarrh der Schleimhäute vor uns haben. Freilich liegen infolge der Schwierigkeit der Laryngoskopie bei Kindern keine Angaben darüber vor, an welchen Stellen sich dieser Schleimhautkatarrh besonders lokalisiert und ob er weiter bis in die Bronchien hinabreicht.

Dagegen haben wir von einigen Laryngologen (*Meyer-Hüni*, *Roßbach*, *Herff*) über Veränderungen im konvulsivischen Stadium teilweise Selbstbeobachtungen, die einen ausgebreiteten Katarrh der Schleimhaut von der Nase bis tief in die Trachea hinab ergaben, wobei es sich allerdings herausstellte, daß bald dieser, bald jener Abschnitt der Atmungswege besonders gerötet erschien. Unter den stärker geröteten Partien nannte man neben der Bifurkation auch die Gegend der Rima glottidis posterior (Regio interarytaenoidea), Stellen, die seit den Untersuchungen von *Kohts* als die den Hustenreflex auslösenden Schleimhautabschnitte bekannt sind. Einzelne Untersucher legten besonders Wert bei der Nekropsie und der intravitalen laryngoskopischen Untersuchung auf das Ergriffensein des Larynx, besonders dessen hinterer Wand. *Dominiki* fand bei mikroskopischer Untersuchung eine nekrotisierende Entzündung der Regio supraglottica bei Kindern, die im konvulsivischen Stadium gestorben war. Von der Hyperämie, die der Lebende nach dem Keuchhustenanfall auf allen sichtbaren Schleimhäuten darbietet, und von dem reichlichen Sekret, das im Anfalle als Folge des Anfalles entleert wird, kann der Anatom gewöhnlich nur wenig entdecken. In 5 von 9 Fällen fand sogar *Blache* die Schleimhaut der oberen Luftwege beim Keuchhusten auffallend blaß. *Beau* sah freilich bei drei Sektionen von 2- und 3jährigen Kindern, die unter Krämpfen am 12. bis 15. Krankheitstage gestorben waren, die Schleimhaut der Regio supraglottica, der Fossa interarytaenoidea, der Ligamenta aryepiglottica und der Epiglottis auffallend gerötet im Vergleich zu der eigentlichen Glottis, dem Larynx, dem Pharynx und der Trachea; was hier Wirkung der Keuchhusteninfektion, was mechanische Wirkung der Krämpfe war, läßt sich nicht entscheiden. Dasselbe gilt von *Coplands* Befund einer ödematösen Schwellung über der Glottis. *Roger*, der über 100 Keuchhustenleichen seziert hat, sah sehr oft Hyperämie der Larynxschleimhaut, aber diese nach Ort und Grad keineswegs konstant. *Reimer* beschreibt nach 15 Leichenuntersuchungen eine katarrhalische Lockerung der Schleimhaut, zweimal in der Choanengegend, elfmal im Kehlkopf. Der Kehlkopf und besonders die tieferen Luftwege waren auch die Hauptuntersuchungsquellen von *Arnheim*. Seine Untersuchungen erstrecken sich besonders auf die Trachea, Bronchien und Lungen. Nach ihm ist der Keuchhusten ein infektiöser Katarrh der Schleimhaut der Atemwege, besonders der Trachea. Die Auslösung der typischen Hustenanfälle kommt durch den Sitz von Bakterienkolonien in den typischen Hustenstellen zustande. Die Hustenstöße faßt er als Heilungs-

vorgang auf, da mit dem dabei sezernierten Sputum zahlreiche Bakterien entleert würden. Die Heilung erfolgt nach Abstoßen der Kolonien aus der Schleimhaut mit restitutio ad integrum. Häufig fand er auch Desquamativkatarrh.

Neuerdings hat sich besonders *Reyher* mit dem Keuchhustenproblem beschäftigt, und auch er legte hauptsächlich Wert auf die Untersuchung des Kehlkopfes. Er kam etwa zu folgenden Resultaten, die er auch pathologisch-anatomisch durch Anfertigung von Schnitten zu belegen wußte: *Reyher* geht aus von der Voraussetzung, daß die typischen Hustenparoxysmen entweder durch einen intensiven oder durch einen besonders lokalisierten Reiz hervorgerufen würden. Zunächst bestätigt er die schon von anderen Autoren oben erwähnten Befunde. Er sah oft einen Katarrh der oberen Luftwege von wechselnder Ausdehnung und Intensität, wobei ihm häufig eine längsstreifige starke Rötung der hinteren Wand der Luftwege, ganz besonders aber fast jedesmal eine auffallende Rötung der Regio interarytaenoidea des Kehlkopfes auffiel. Auch bei mikroskopischer Untersuchung zeigte sich diese Partie bei mehreren daraufhin untersuchten Fällen stärker entzündlich erkrankt und ließ außerdem, was er ganz besonders betont, mitten in dem dort vorhandenen mehrschichtigem Plattenepithel einzelne Zellen mit kleinen bipolaren Stäbchen vollgepfropft erscheinen. Als Resultat seiner Untersuchungen, zu denen auch Sputumuntersuchungen gehörten, kam er zu dem Schluß, daß die Pathogenese der ganzen Erkrankung durch die Auffassung als einer im konvulsivischen Stadium besonders lokalisierten infektiösen Erkrankung der Respirationsschleimhaut eine mit den klinischen Erscheinungen durchaus harmonisierende Erklärung finden könne. Wir würden uns dann vorzustellen haben, daß sich während des katarrhalischen Stadiums eine Vermehrung der Erreger auf der Oberfläche der Schleimhaut vollzieht, bis mit dem Einsetzen des konvulsivischen Stadiums dieselbe an bestimmten Punkten im Gewebe sich eingenistet haben. Ihre Anwesenheit an den Punkten der Hustenreflexstellen würde die Reizbarkeit dieser Schleimhautpartien zwanglos erklären, wobei die Heftigkeit der Anfälle beeinflußt bleibt durch die angeborene Reaktionsfähigkeit des Nervensystems des erkrankten Kindes. Und schließlich würde das Auftreten von Rezidiven nach wochen- und monatelangem Aufhören der Anfälle so weiter keiner Begründung bedürfen. Die Erklärung dafür würde sich ganz von selbst in dem Zurückbleiben einiger abgeschwächter Mikroben an den bewußten Punkten darbieten, die unter dem Einfluß das Kind schädigender Momente (Erkältung) wieder mobil geworden sind.

Alle diese Beobachtungen legen den Verdacht nahe, daß das charakteristische klinische Symptom des Keuchhustens, der Hustenanfall, durch eine Reizwirkung im Kehlkopf ausgelöst wird. Und so machten wir es uns denn auch zur Aufgabe, ohne Beantwortung der Frage, ob primäre oder sekundäre Veränderungen vorliegen, eine Reihe von Fällen daraufhin zu untersuchen und zu beurteilen, ob sich ein anatomisches Substrat einer im Kehlkopf lokalisierten krankhaften Einwirkung findet.

Es wurden in einer fortlaufenden Reihe Fälle zur Untersuchung herangezogen, die in der hiesigen Kinderklinik [Geh.

Rat Prof. Dr. *Schloßmann**)] gestorben waren. Es wurden nur Fälle verwertet, bei denen die Krankengeschichte einwandfrei die klinische Diagnose Keuchhusten ergab. Es standen als Untersuchungsmaterial 13 Kehlköpfe zur Verfügung. Zur ersten Untersuchungsreihe wurden aus der seitlichen Kehlkopfwand Gewebsstücke entnommen, die es vor allem ermöglichten, Taschenband und Stimmband histologisch zu untersuchen. Die zweite Untersuchung erstreckte sich auf die Gegend der hinteren Kommissur, die Regio interarytaenoidea, und zwar wurden die Schnitte so gelegt, daß die eine Seite des Schnittes dem Kehlkopf, die andere Seite dem Pharynx (Sinus pyriformis) angehört. Die Präparate wurden in Formalin gehärtet, in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin Eosin und nach *van Gieson* gefärbt. Bakterienfärbung erfolgte bei allen Fällen nach *Gram*, außerdem bei den ersten Fällen mit dem polychromen Methylenblau *(Unna)* mit nachheriger Differenzierung in *Unna*scher Glyzerin-Äthermischung.

Es ergaben sich folgende Befunde, die mit einigen klinischen Daten und mit Angaben aus den Sektionsprotokollen (nur so weit sie sich auf die makroskopisch festgestellten Veränderungen des Kehlkopfes und seiner Umgebung erstrecken) hier folgen. Bei der Beschreibung der mikroskopischen Befunde sind unter I. die Resultate der ersten Untersuchungsreihe, unter II. die Resultate der zweiten Untersuchungsreihe angeführt.

Fall 1. Ilse C., 1 Jahr alt.

Vom 12. bis 18. Januar 1922 wurden täglich 4 bis 6 Keuchhustenfälle beobachtet. Tod am 19. Februar.

Sekt.-Nr. 51/22. Rachen, Kehlkopf und Trachea gerötet und mit Schleim bedeckt. Am rechten Stimmband befindet sich ein kleiner Schleim-Hautdefekt. (Dieser Defekt wurde mikroskopisch nicht gefunden.)

I. Etwas oberhalb des Taschenbandes befindet sich in der Schleimhaut um den Ausführungsgang einer Drüse herum ein hauptsächlich aus Rundzellen bestehendes größeres Infiltrat, in dessen Bereich die Kapillaren stark erweitert sind. Ebenso in der Tiefe der Morgagnischen Tasche eine stärkere Rundzelleninfiltration. Das Gewebe des Stimmbandes erscheint etwas ödematös. Drüsen teilweise erweitert, angefüllt im Lumen mit diffus gefärbten Massen und einigen abgestoßenen Epithelien.

II. Im Bereich der hinteren Kommissur meist noch erhaltenes Epithel. Nur an einer Stelle erscheint es in Gesamtheit von der Unterfläche abgehoben. In diesem Bereich liegt auch eine stärkere Rundzelleninfiltration von größerer Ausdehnung, die um einen Ausführungsgang gelagert ist.

*) Für die Überlassung der Krankengeschichten bin ich Herrn Geheimrat *Schloßmann* zu besonderem Danke verpflichtet.



Im Ausführungsgang selbst finden sich zahlreiche abgestoßene Zellen. Auch an anderen Stellen erscheint die Schleimhaut stärker mit Rundzellen infiltriert. Die Lumina der Drüsen sind teilweise sehr weit. Es findet sich in ihnen viel Schleim (nach *Gram*), der sowohl frei im Lumen liegt, als auch in den Wandepithelien. Kapillaren überall weit. Bakterienfärbung bei I und II negativ.

Fall 2. Albert A., 3/4 Jahr alt.

Am 16. 2. 1922 wurden 3, am 17. 2. 4 Keuchhustenanfälle beobachtet.

Sekt.-Nr. 119/22. Brust- und Halsorgane wurden im Zusammenhange herausgenommen und zunächst uneröffnet fixiert. (Daher keine Beschreibung.)

I. Die obersten Lagen des Epithels unterhalb des Stimmbandes sind fast ganz abgelöst oder gelockert. Im Bereiche des Stimmbandes zeigt sich dicht unter dem Schleimhautepithel als eine rundliche, unregelmäßig begrenzte Zone (nach *van Gieson* gelblich-rötlich gefärbt) ein völlig nekrotischer Herd. (Tuberkulose?) Keine stärkere Zellenanhäufung in der Umgebung. In der Morgagnischen Tasche dicht unter der Schleimhaut einige Rundzelleninfiltrate. Kapillaren überall stark erweitert. Drüsen stellenweise erweitert und in ihrem Lumen mit krümeligen Massen und einigen abgestoßenen Epithelien angefüllt. Bakterienfärbung negativ.

II. An einigen Stellen fehlt das Epithel. Auf einem größeren Abschnitt ist die Oberfläche fetzigbuchtig. Es finden sich hier starke Infiltrate, die bis weit in das Gewebe hinein reichen, bis zwischen die einzelnen Muskelbündel und bis in das Gewebe um den Knorpel. (Perichondritis.) Die Infiltrate bestehen aus Rundzellen und auch aus Leukocyten. Ferner sieht man zahlreiche rote Blutkörperchen. Drüsen teilweise erweitert. Kapillaren auffallend weit, um einige Kapillaren Zellkränze. Kein Bakterienbefund.

Fall 3. Liselotte K., 10 Monate alt.

Vom 8. 2. bis 19. 2. 1922 täglich 4 bis 10 Keuchhustenanfälle. Tod am 19. 2.

Sekt.-Nr. 124/22. Trachea und Larynx zeigen in geringem Grade Schleimhautschwellung, Rötung und Eiterinhalt.

I. Zahlreiche Drüsen und Drüsenausführungsgänge in der Tiefe der Morgagnischen Tasche bis tiefer ins Gewebe hinein (bis an den Knorpel reichend) sind von dichten Rundzelleninfiltraten (vom Typus der Lymphocyten) umgeben. Gleiche Infiltrate auch im Bereich der Morgagnischen Tasche. Kapillaren erweitert. Die Drüsen sind fast alle stark erweitert und enthalten in ihrem Lumen Schleimmassen (nach *Gram*) und abgestoßene Zellen. In mehreren Drüsenausführungsgängen befinden sich dichte Bakterienhaufen (Stäbchen), einer ist fast ganz mit Bakterien angefüllt. In der Tiefe der Morgagnischen Tasche dichte Bakterienrasen (aufgelagert).

II. Es finden sich in der Schleimhaut starke Zellinfiltrationen, sowohl Rundzellen wie Leukocyten, bis zwischen die Muskelbündel reichend, die davon in stärkstem Grade durchsetzt sind. Die Infiltrate reichen sogar bis an den Knorpel. Drüsen auffallend weit, in einigen abgestoßene Epithelien. Die Kapillaren an einigen Stellen erweitert. In den Ausführungsgängen mehrerer Drüsen finden sich Bakterien.



Fall 4. Mathilde D. 3½ Jahre alt.

Am 2. 3. 1922 heftige Keuchhustenanfälle. Tod am 3. 3.

Sekt.-Nr. 142/22. Die Rachenwand zeigt ebenso wie der ganze Kehlkopf und die Trachea eine nach unten zunehmende außerordentlich starke Rötung und Schwellung der Schleimhaut.

I. Es finden sich Blutungen an einzelnen Stellen der Schleimhaut im Bereich der Morgagnischen Tasche. Unterhalb des Stimmbandes finden sich um einige Kapillaren Zellkränze (meist aus Rundzellen bestehend). In der Tiefe des Rezessus stärkere Anhäufung von Rundzellen. Oberhalb des Taschenbandes befindet sich unter dem Epithel in der Schleimhaut eine etwa knötchenförmige Anhäufung von Rundzellen, Kapillaren überall sehr stark erweitert und strotzend mit Blut angefüllt. Drüsen fast sämtlich erweitert, die Epithelien haben sich teilweise ganz losgelöst und liegen im Lumen der Drüsen.

II. Die Schleimhaut ist auf breiterer Strecke stärker mit Rundzellen infiltriert. Kapillaren sehr weit, bluterfüllt. Um die Kapillaren geringe Zellinfiltrate. An den Drüsen haben sich die Epithelien teilweise von der Wand ganz abgelöst und liegen im Lumen.

Fall 5. Hedwig A., ¼ Jahr alt.

Vom 1. bis 10. 3. 1922 täglich 1 bis 8 Keuchhustenanfälle. Tod am 11. 3.

Sekt.-Nr. 161/22. Die Schleimhaut des Kehlkopfes und der Trachea, besonders in den unteren Abschnitten, stark gerötet und geschwollen.

I. An der Stimmbandlippe gleich oberhalb des Ligamentum vocale findet sich ein dellenförmiges Geschwür. Die Oberfläche zeigt kaum Nekrose. Im Bereiche des Geschwüres vornehmlich Leukozyten, auch reichlich Fibrin. Doch dieses mehr in den tieferen Partien des Geschwürs. In den oberflächlichen Partien finden sich Kokken und Stäbchen. Die Infiltration nimmt nach der Tiefe zu schnell ab. Das Lig. voc. ist fast völlig frei von Infiltration. Nur erscheint das Gewebe etwas aufgelockert. Infiltration der Schleimhaut finden wir ferner im Bereich der Morgagnischen Tasche, wo Rundzelleninfiltrate bis zwischen die Schleimdrüsen reichen. Kapillaren überall, besonders im Bereiche des Geschwürs, weit und mit Blut gefüllt. Die Drüsen sind vielfach auffallend erweitert, in ihrem Lumen angefüllt mit fädigen Massen (Schleim! Färbung mit Mukikarmin und nach *Gram*) und abgestoßenen Epithelien. In einigen Auflagerungen auf dem Epithel in dem Bereich der Morgagnischen Tasche finden wir vereinzelte Stäbchen und Kokken, ebenso in Gewebspalten dicht unter dem Epithel im Bereich der Morgagnischen Tasche dichtere Bakterienhaufen.

II. fehlt.

Fall 6. Helmut K., ¼ Jahr alt.

Am 15. 2. 1922 typische Keuchhustenanfälle. Am 25. Krankheitstage (11. 3.) Exitus.

Sekt.-Nr. 162/22. Rachen nicht gerötet. Kehlkopf o. B. Trachea in den unteren Abschnitten gerötet und geschwollen.

I. Am wahren Stimmband findet sich ein tiefgreifendes Geschwür. Die oberen Gewebsschichten sind völlig nekrotisch, von Bakterienhaufen durchsetzt. Darunter folgt eine breite mit Leukocyten stark infiltrierte Zone. Die Nekrose reicht bis an das Stimmband heran. Es erscheint auffallend zellreich (einem Spindelzellensarkom vergleichbar). Die dicht gelagerten



Spindelzellen sind kurz, protoplasmareich, doch finden sich keine Mitosen. Das Gewebe, das sich von der Tiefe der nekrotischen Zone bis zur Tiefe der Morgagnischen Tasche erstreckt, erscheint etwas auseinandergedrängt. Auch hier finden sich im Gewebe noch reichlich Bakterienmassen. Im Bereich der Morgagnischen Tasche finden wir starke Rundzelleninfiltration. Die Kapillaren in der Schleimhaut überall weit und mit Blut gefüllt. In zahlreichen Lymphgefäßen und Gewebsspalten sieht man Bakterienmassen. (Kokken?) Diese Bakterienmassen liegen in der Submukosa fast entlang der ganzen Oberfläche. Die Epithelien der Drüsen liegen fast sämtlich abgestoßen im Lumen, vermischt mit krümeligen, diffus gefärbten Massen.

II. Im Bereich der Regio interarytaenoidea ist die Schleimhaut mit starken Infiltraten durchsetzt. An einzelnen Stellen fehlt das sonst gut erhaltene Epithel. Die Kapillaren überall strotzend gefüllt. Die Drüsen vergrößert, in ihrem Lumen teils krümelige, unregelmäßig gefärbte Massen, teils abgestoßene Epithelien. In Lymphgefäßen und Gewebsspalten, in der ganzen Mukosa, entlang der Oberfläche unter dem Epithel sieht man Bakterienmassen.

Fall 7. Karl W., 10 Monate alt.

Am 17. 3. 1922 fünf typische Keuchhustenanfälle. Tod am 18. 3.

Sekt.-Nr. 173/22. Am Kehlkopf, an der Trachea und an den Bronchien findet sich eine mit gelblich weißem Schleim bedeckte, stark geschwollene und gerötete Schleimhaut.

I. Die Schleimhaut, besonders im Bereich der Morgagnischen Tasche, unterhalb des Stimmbandes und oberhalb des Taschenbandes, zeigt allenthalben Infiltrate. Teilweise finden sich diese Rundzelleninfiltrate besonders um die Gefäße herum, an einigen Stellen auch um Ausführungsgänge von Drüsen. Unterhalb des Stimmbandes findet man das Epithel der Schleimhaut auf eine größere Strecke völlig nekrotisch. Gegen das gesunde Gewebe findet sich an dieser Stelle geringe Infiltration. Die Kapillaren sind überall auffallend erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Die Drüsen enthalten viel krümelige Massen, auch abgestoßene Zellen. Um die Drüsen herum im Zwischengewebe Rundzellenanhäufung. Bakterienfärbung negativ.

II. Die Kapillaren sind überall stark erweitert und mit roten Blutkörperchen prall angefüllt. Die Mukosa ist mäßig zellreich. Einige Drüsen zeigen in ihrem Lumen abgestoßene Epithelien, ferner diffus gefärbte, krümelige Massen. Das Gewebe um die Drüsen herum erscheint etwas stärker mit Rundzellen infiltriert. Bakterienfärbung negativ.

Fall 8. Anneliese F., 8 Wochen alt.

Vom 11. bis 21. 3. 1922 täglich 7 bis 19 Keuchhustenanfälle. Tod am 21. 3.

Sekt.-Nr. 184/22. Die Schleimhaut des Kehlkopfes und der Trachea, besonders in ihren untersten Abschnitten, weist deutliche Rötungen und Schwellungen auf.

I. Die Kapillaren sind erweitert, die Drüsen vergrößert, in ihrem Lumen finden sich abgestoßene Epithelien. Im periacinösen Gewebe um Kapillaren Rundzelleninfiltrate. Das Gewebe des Stimmbandes erscheint etwas gelockert. Im Bereich der Morgagnischen Tasche stärkere Rundzelleninfiltration, die sich meist um Kapillaren gruppiert. Unterhalb des Stimmbandes finden sich geringe Infiltrate in der hyperämischen Schleim-

haut. Im Bereich der Morgagnischen Tasche Bakterienauflagerung (nicht bedeutend!).

II. Die erweiterten Drüsen zeigen in ihrem Lumen reichlich abgestoßene Epithelien. Im interacinösen Gewebe, um Kapillaren gruppiert, zahlreiche Rundzelleninfiltrate. (Diese perivaskulären Infiltrate liegen auf der dem Kehlkopf zugewandten Seite.) In der hyperämischen Mukosa auf eine größere Strecke starke Infiltrate, die meist aus Leukocyten bestehen. Einige Kapillaren sind dicht mit Leukocyten angefüllt. (Diese Leukocyteninfiltration befindet sich auf der dem Sinus pyriformis zugewandten Seite.) Einige Bakterien in Auflagerungen auf dem Epithel.

Fall 9. Ruth B., 7 Monate alt.

Vom 27. 3. bis 2. 4. 1922 täglich 6 bis 8 Keuchhustenanfälle. Tod am 2. 4. 1922.

Sekt.-Nr. 211/22. Stimmbänder leicht geschwollen. Schleimhaut der Luftröhre im unteren Drittel leicht geschwollen und gerötet. Die Stimmbänder lassen mit bloßem Auge keinen Defekt erkennen.

I. Das Schleimhautepithel ist fast überall erhalten. Auf der Höhe des Stimmbandes findet sich ein kleines Geschwür. Der Geschwürsgrund wird eingenommen von einem sehr zellreichen, vornehmlich Leukocyten enthaltenden und kapillarreichen Granulationsgewebe, das bis an das Stimmband heranreicht. In dem Geschwürsherd und in seiner Umgebung finden sich nur ganz vereinzelt grampositive Kokken und Stäbchen. Das bis an den Geschwürsrand reichende Epithel ragt am Rand leicht über. In den Epithelien finden sich mehrfach Mitosen. Die Blutgefäße, besonders die Kapillaren in der Submukosa und in der Nachbarschaft des Geschwürs, sind überall erweitert und stark mit Blut gefüllt. Die Schleimhaut oberhalb des Taschenbandes zeigt stärkere Infiltration mit Rundzellen, die vielfach perivaskulär angeordnet ist. Einzelne Rundzelleninfiltrate auch im Bereich der Morgagnischen Tasche. Die Drüsen sind auffallend erweitert und in ihrem Lumen mit krümeligen Massen und abgestoßenen Epithelien angefüllt.

II. Im Bereich der hinteren Kommissur sieht man im Lumen der Drüsen allerhand unregelmäßig gefärbte, krümelige Massen und zahlreiche abgestoßene Epithelien. Kapillaren überall stark erweitert. Herdweise in den oberen Schleimhautschichten Rundzelleninfiltration, meist um Kapillaren gruppiert. Bakterienfärbung negativ.

Fall 10. Anneliese Sch., 1 Jahr alt.

Vom 1. bis 7. 4. 1922 täglich 1 bis 10 Keuchhustenanfälle. Tod am 7. 4. 1922.

Sekt.-Nr. 227/22. Die Schleimhaut der Trachea ist gerötet und zeigt einzelne bis sandkorngroße Bezirke von dunkelroter Farbe.

I. In der Plica vocalis erscheint das Gewebe gleich oberhalb des Ligamentum vocale bis zur Morgagnischen Tasche stark auseinandergedrängt. Die Gefäße (besonders die Kapillaren) sind auffallend erweitert. Sie sind vielfach von Mänteln von Rundzellen umgeben. Daneben auch Leukocyten. Einige Kapillaren sind fast ganz mit Leukocyten angefüllt. Im Bereich der Morgagnischen Tasche einige Rundzelleninfiltrate. Die Kapillaren sind hier auffallend weit, vielfach mit Leukocyten angefüllt. Die Drüsen auffallend weit, doch finden sich in ihrem Lumen wenig abgestoßene Zellen. Etwas tiefer im Gewebe findet man einige Aus-



führungsgänge, die in ihrem Lumen zahlreiche abgestoßene Zellen aufweisen; Bakterienfärbung negativ.

II. In der Gegend der hinteren Kommissur findet sich auf eine breite Strecke eine starke Geschwürsbildung mit oberflächlicher Nekrose. In den obersten Schichten findet man dichte Bakterienmassen (Kokken und Stäbchen). Zahlreiche Lymphgefäße und Gewebsspalten bis tief ins Gewebe hinein sind angefüllt mit Bakterien. Die entzündlichen Infiltrate reichen teilweise bis zwischen die Muskelfasern, stellenweise auch bis an den Knorpel heran. Die Gewebsspalten in seiner Umgebung enthalten reichlich Leukocyten (Perichondritis). Tiefer im Gewebe finden wir reichliche Fibrinmengen. Im Bereiche des Geschwürs einige Drüsenausführungsgänge angefüllt mit abgestoßenen Zellen. Die Drüsen auffallend weit, enthalten wenig abgestoßene Zellen.

Fall 11. Eva K., 1/2 Jahr alt.

Vom 1. bis 26. 6. 1922 täglich 2 bis 15 Keuchhustenanfälle. Tod am 26. 7.

Sekt.-Nr. 433/22. Kehlkopf o. B. Trachea enthält etwas grauweißen zähen Schleim. Schleimhaut nicht besonders gerötet.

I. Es finden sich einige Rundzelleninfiltrate im Bereich der Morgagnischen Tasche und des falschen Stimmbandes. Die auffallend weiten Drüsen haben in ihrem Lumen zahlreiche abgestoßene Zellen und diffus gefärbte Massen. Bakterienfärbung negativ.

II. Perivaskuläre Infiltrate in der Schleimhaut. Die Drüsen enthalten in ihrem Lumen auffallend viel abgestoßene Zellen.

Fall 12. Anita M., 1 Monat alt.

Am 26. 7. 1922 5, am 27. 7. 6 Keuchhustenanfälle. Tod am 27. 7.

Sekt.-Nr. 436/22. Der Kehlkopf zeigt an einer Plica vocalis eine ganz feine Auszackung und ist hier leicht gerötet. Sonst o. B. Trachea in Höhe der Bifurkation leicht gerötet, sonst o. B.

I. Kapillaren erweitert. Rundzelleninfiltrate im Bereiche der Morgagnischen Tasche. Unterhalb des Stimmbandes einige Bakterienauflagerungen.

II. fehlt.

Fall 13. Annemarie M., 1 Jahr alt.

Seit 3 Wochen Keuchhusten. Tod am 31. 3. 1922.

Sekt.-Nr. 442/22. Der Kehlkopf ist o. B. Die Trachea zeigt an ihrer geschwollenen Schleimhaut eine nach unten hin zunehmende Rötung.

I. Es finden sich stärkere Infiltrate in der Schleimhaut im Bereich der Morgagnischen Tasche und oberhalb des Taschenbandes, um den Ausführungsgang einer Drüse herum (Rundzellen vom Typus der Lymphocyten). Im Lumen der Drüsen reichlich abgestoßene Epithelien. Die Kapillaren überall weit und mit Blut gefüllt. Es finden sich sowohl im Bereich der Morgagnischen Tasche als auch auf den anderen Schleimhäuten Bakterienauflagungen (teils vereinzelt, teils in größeren Mengen).

II. Anhäufung von Rundzellen um den Ausführungsgang einer Drüse. Die Rundzelleninfiltration erstreckt sich aber gleichzeitig auf einen bedeutend größeren Abschnitt der Schleimhaut. Kapillaren teilweise stark erweitert und mit Blut gefüllt. In den Drüsen reichlich abgestoßene Zellen.

Das Ergebnis ist sehr überraschend insofern, als in einer großen Anzahl von Fällen zum Teil erhebliche Veränderungen

festgestellt werden konnten. Die Veränderungen bestehen in leichteren bis zu den schwersten.

Es finden sich zunächst in vier Fällen (Fall 5, 6, 9, 10) typische Geschwüre, die sich bei drei Kindern am Stimmband finden, bei einem Kind in der Regio interarytaenoidea.

In drei Fällen (Fall 2, 3, 8) bestehen die Veränderungen in zum Teil sehr stark entzündlichen Infiltraten in der Schleimhaut, die in der Regio interarytaenoidea so weitgehend sind, daß sie zu einer Perichondritis des unter der Schleimhaut liegenden Knorpels geführt haben.

In allen Fällen sind die Kapillaren zum Teil sehr stark erweitert (manchmal nur an umschriebener Stelle); ebenso zeigt die Schleimhaut in allen Fällen im Bereiche der Morgagnischen Tasche Infiltrate, die meist aus Rundzellen (vom Typus der Lymphocyten) bestehen.

In mehreren Fällen (Fall 1, 4, 13) finden sich Anhäufungen von Lymphocyten teils in diffuser Form, teils in Knötchenform, die sich oft um Drüsenausführungsgänge gruppieren.

Eine andere Form von Veränderung zeigt der Fall 7, bei dem auf eine weite Strecke die Schleimhaut völlig nekrotisch ist. Bei Fall 2 ist das Stimmbandgewebe völlig nekrotisch (Tuberkulose?).

In vier Fällen (Fall 1, 5, 8, 10) finden wir das Gewebe der Plica vocalis oder ihrer Nachbarschaft aufgelockert, in ebenfalls vier Fällen (Fall 3, 5, 7, 8) Rundzelleninfiltrate um Drüsenläppchen, darunter in zwei Fällen hauptsächlich um die Gefäße zwischen den einzelnen Drüsenlappen.

Bei der Deutung der Rundzelleninfiltrate ergibt sich die Schwierigkeit, zu beurteilen, ob sie schon der Ausdruck einer entzündlichen Reaktion sind, oder ob sie noch „physiologisch" zum Bestand der Schleimhaut des Kehlkopfes gehören. *Ebner* sagt darüber in *Köllikers* „Handbuch der Gewebelehre": „Außer an Bindegewebszellen, welche sich überall finden, sind namentlich die oberflächlichen Schichten der Schleimhaut mehr oder weniger reich an Leukocyten (?), welche stellenweise zu diffusen und rundlichen Anhäufungen, zu förmlichen Knötchen adenoiden Gewebes werden. Solche adenoiden Knötchen finden sich inkonstant an der hinteren Kehldeckelfläche, auch an der Seiten- und Hinterwand des Kehlkopfes, in der Kehlkopftasche, besonders aber in dem Anhang derselben, welcher fast regelmäßig so reichlich Lymphknoten enthält, daß derselbe von *Fränckel* als Larynxtonsille bezeichnet wurde." Zweifellos ist

die Variationsbreite in der Stärke der rundzelligen (vornehmlich lymphocytären) Infiltration sehr groß, was *Aschoff* in seinem Lehrbuch auch bei der Gastritis erwähnt, indem er sagt: „Freilich ist die Abgrenzung der lymphocytären Anhäufungen gegenüber der Norm besonders bei Berücksichtigung der verschiedenen Verdauungsperioden nicht ganz einfach." Immerhin überschreiten doch mehrere Fälle, vor allem Fall 4 und 7, die nach unserer Erfahrung übliche Grenze sehr erheblich, so daß sie wohl ohne weiteres als entzündlich betrachtet werden können.

Können wir nun die teilweise sehr bedeutenden Veränderungen in irgendwelche Beziehung zu den einzelnen Fällen bringen? Es wäre möglich, daß die *Dauer der Erkrankung* einen Einfluß ausüben könnte. Abgesehen von der Schwierigkeit, festzustellen, wie lange die Kinder schon zu Hause erkrankt gewesen sind, ergibt die Durchsicht der Krankengeschichten, daß keine Beziehung zwischen den gefundenen Veränderungen und der Dauer der Erkrankung besteht. Zu demselben negativen Resultat kommt man, wenn man versucht, *die Schwere der Erkrankung* als Beziehungsmoment zu verwerten. In diesem Zusammenhang ließe sich auch der Fall erörtern, der eine Nekrose am Stimmband zeigt bei einem Kind mit allgemeiner Tuberkulose. Es läßt sich die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, daß dieser nekrotische Herd durch die Tuberkuloseinfektion bedingt ist, wenngleich auch im Schnitt keine Tuberkelbazillen gefunden wurden. *Tendeloo* beschreibt Fälle, wo bei einem gewissen Verhältnis von Giftstärke zu Empfänglichkeit des Gewebes eine sofortige einfache Nekrose durch den Tuberkelbazillus hervorgerufen werden kann, ohne daß es zur Bildung tuberkulösen Gewebes kommt. Immerhin findet man bei Kindern, die an Lungentuberkulose erkrankt sind (selbst an fortgeschrittener Form), selten tuberkulöse Kehlkopfgeschwüre. Vielleicht sind sie nur mikroskopisch zu finden. Vielleicht liegt ihr Fehlen auch daran, daß die Kinder mit Lungentuberkulose wenig oder gar nicht husten und damit der für die Entstehung eines Geschwürs am Kehlkopf sicherlich bedeutende Faktor der mechanischen Insultierung durch heftige Hustenstöße keine Rolle spielen kann.

Auffallend ist, daß die Kinder der Untersuchungsreihe fast alle (drei Kinder ausgenommen) weiblichen Geschlechtes sind.

Bei fast allen Kindern, die schwere Veränderungen am Kehlkopf aufweisen, findet man in den Krankengeschichten

einen schlechten oder wenigstens mäßigen Ernährungszustand angegeben.

Die *Schwere der Komplikation* ist, wie wir aus den Krankengeschichten ersehen konnten, nicht für die gefundenen Veränderungen oder ihre Intensität maßgebend.

Bakterien waren nur wenig nachweisbar. Inwieweit die Bakterien primär verantwortlich sind, inwieweit sekundär, ist schwer zu entscheiden. Die Befunde von *Reyher* (Anhäufung von Polbakterien in Plattenepithelien in der Regio interarytaenoidea) konnten wir in keinem Falle bestätigen. Auch an Toxinwirkung von seiten der Bakterien ist gedacht worden. Es sei nur erwähnt, daß *Valentin* weitgehende Schlüsse aus seinem Befunde zieht, indem er Nekrosen, die man an äußeren und inneren Teilen von Keuchhustenleichen, in der Haut, in den Schleimhäuten, in Muskeln und parenchymatösen Organen findet, der Infektion durch die Pertussiskrankheit zuschreibt, die eine derartige Wirkung auf den Gewebszusammenhang auszuüben vermöge.

Sicherlich werden wir für die Entstehung der Geschwüre, die eine typische Lokalisation an der Plica vocalis besitzen, mechanische Momente in erster Linie heranziehen müssen, wie sie vor allem in dem Aneinanderschlagen der Stimmbänder bei den starken Hustenanfällen gegeben sind. Da erfahrungsgemäß leichteste Rachen- und Kehlkopfreize zur Auslösung eines Hustenanfalles genügen, werden wir auch den gefundenen entzündlichen und namentlich den geschwürigen Veränderungen als auslösende Ursache keine geringe Bedeutung zumessen können. So entsteht ein Circulus vitiosus, indem einmal die Keuchhustenanfälle die Entstehung entzündlicher Stimmbandveränderungen begünstigen, während diese wiederum hustenauslösend wirken und so die Heilung selbst verhindern. Weiterhin bedeutet die Entstehung eines Infektionsherdes am Kehlkopfeingang eine große Gefahr und eine besondere Begünstigung für die Entstehung einer Bronchopneumonie, gleichgültig, ob wir dafür einen bronchogenen oder lymphogenen Infektionsweg annehmen wollen.

Die sehr wichtige Frage, ob wir die Geschwüre als spezifisch, durch den Keuchhustenerreger hervorgerufen, ansehen dürfen, kann so lange nicht mit Sicherheit beantwortet werden, als wir diesen Erreger noch nicht kennen; denn irgendwie einen gesonderten Charakter zeigen die entzündlichen Veränderungen histologisch nicht. Dazu sind sicher diese Veränderungen auch

nicht auf Keuchhustenkranke beschränkt, da wir ähnliche, wenn auch nur vereinzelte, bei nicht systematischer Untersuchung gefundene Geschwüre bei Masern feststellen konnten. Solche Untersuchungen dürfen sich natürlich nicht auf makroskopische Befunde beschränken, da, wie wir sahen, selbst schwere histologisch nachgewiesene Veränderungen bei der makroskopischen Betrachtung oft kaum vermutet werden können.

Wir werden also die beschriebenen entzündlichen Prozesse trotz ihrer Häufigkeit und trotz ihrer pathogenetisch zweifellos nahen Beziehung zum Keuchhusten vorläufig nur bedingt als charakteristisch für Keuchhusten ansprechen dürfen.

Die praktische klinische Bedeutung unserer Befunde ist darin zu suchen, daß sie eine anatomische Unterlage abgeben können für Dauer und Häufigkeit der einzelnen Anfälle sowie die Dauer der ganzen Erkrankung. Daß kurze klinische Daten für den Nachweis solcher Zusammenhänge nicht ausreichen können, konnten wir aus den Krankengeschichten zur Genüge ersehen. Eine enge Vereinigung sehr mühevoller klinischer und pathologisch-anatomischer Beobachtung könnte allein diese wünschenswerte Klärung bringen.

Literatur.

Meyer-Hüni, Beiträge z. Path. u. Ther. d. Keuchhustens. Ztschr. f. klin. Med. Berlin 1880. Bd. 1. — *Roßbach,* Zur Lehre vom Keuchhusten. Berl. klin. Wschr. 1880. Allg. med. Ztr. Ztg. 1880. — *von Herff,* Beitr. z. den laryngosk. Beobachtungen bei dem Keuchhusten. Arch. f. Kinderh. Bd. 9. 1887. Ein weiterer Beitrag z. den laryngosk. Untersuchungen beim Keuchhusten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 39. 1888. — *Dominiki,* Contributo allo studio anatomo-patologico della pertusse. Riv. di clin. pediatr. 1907. — *Blache,* Relation d'une épidémie de coqueluche qui a régné a l'hôpitale des enfants malades. Paris 1879. — *Beau,* De la coqueluche Gaz. des hop. 1861. — *Sticker,* Der Keuchhusten. Wien 1911. Hölder. — *G. Arnheim,* Über die pathologische Anatomie des Keuchhustens und das Vorkommen der Keuchhustenbazillen in den Organen. Virch. Arch. Bd. 174. — *Reyher,* Keuchhusten. In Spez. Pathol. u. Ther. inn. Krankh. Lfg. 37—39. Berlin 1914. Urban und Schwarzenberg. — *Reyher,* Ein weiterer Beitrag z. Pathol. des Keuchhustens. Charité Ann. 1905. 29. Jahrg. — *Reyher,* Zur Ätiologie u. Pathol. des Keuchhustens. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 58. 1904. — *Kölliker,* Handb. d. Gewebelehre. — *Braun, Schröder, Blumenfeld,* Handb. d. Tuberkulose. Bd. 1. — *Tendeloo,* Pathol. Anatomie. — *Paul Valentin,* Des paralysies dans la coqueluche. Thèse de Paris 1901.

Gemeinsame Tagung südwestdeutscher und rheinisch-westfälischer Kinderärzte am 24. April 1927 zu Marburg.

Scheer (Frankfurt): *Zum Zoster-Varizellenproblem.*

Bei zwei Geschwistern treten fast gleichzeitig, bei dem einen Zoster varicellosus, bei dem anderen Varizellen auf. 14 Tage nach dem Varizellenausbruch erkrankt auch das andere (mit Zoster) an Varizellen. Die seltene Kombination erweist, daß die *Bokay*sche Annahme der Äquivalenz von Zoster varicellosus für Varizellen mit gegenseitiger Immunität nicht ohne weiteres volle Gültigkeit hat. Eine einwandfreie Erklärung des Zusammenhangs dieser Krankheitsbilder untereinander bei vorliegender Beobachtung kann nach dem Stand unseres jetzigen Wissens nicht gegeben werden.

Aussprache: Moro (Heidelberg) fragt nach der Natur des Arsenzosters. *Koch* (Wiesbaden) fragt an, ob die Inkubation bei Varizellen nicht 21 Tage beträgt, während bei den Fällen des Herrn *Scheer* nur 14 Tage zwischen beiden Erkrankungen liegen. *Scheer* zur Anfrage von Herrn *Moro:* Der Arsenzoster wird zu den symptomatischen Formen gerechnet. *Netter* stellte bei dieser Art ebenfalls die Bordet-Gengousche Reaktion an und fand Hemmung der Hämolyse. Die Arsenintoxikation ist demnach vielleicht ein auslösendes Moment für den Zoster durch Aktivierung des Zostervirus. Zur Anfrage des Herrn *Koch:* Die Varizelleninkubation beträgt durchschnittlich 2 Wochen. Angaben über längere Dauer, nämlich das Doppelte der Intervallperiode sind nach v. Mettenheim mit Vorsicht zu beurteilen.

Brock (Marburg): *Demonstration eines Falles von Arachnodaktylie.* (Erscheint ausführlich in der Zeiitschrift für Kinderheilkunde.)

Moro (Heidelberg): Über die neurologische Form der Arachnodaktylie. Vorstellung eines 12jährigen Mädchens mit allen typischen Kennzeichen der Arachnodaktylie, angeborenem Vitium und Atrophie der Rippen rechts. Außerdem bestand zur Zeit der klinischen Beobachtung im Januar Nystagmus, hochgradige Steigerung sämtlicher Reflexe, besonders der Bauchdeckenreflexe, Fußklonus, „Friedrichscher Fuß", positiver Babinski. Ein ganz analoger Fall wurde unlängst von *Schack* aus der Kleinschmidtschen Klinik beschrieben. Das Mädchen, das sich im Januar (infolge Pyelitis) in sehr schlechtem Ernährungszustand befand, hat in den letzten Monaten stark an Körpergewicht zugenommen. Nystagmus, Reflexsteigerung und Fußklonus waren nicht mehr feststellbar; es bestanden nur mehr Andeutungen von Friedrichscher Fußform und positiver Babinski.

Aussprache: Mader (Frankfurt): Demonstration eines weiteren Falles von Arachnodaktylie, dessen Beobachtungsdauer sich über einen Zeitraum von nahezu 7 Jahren erstreckt. Auch hier handelte es sich schon bei der Geburt in der Hauptsache um ein vermehrtes Längenwachstum der Extremitäten. Nervensystem o. B. Ob endokrine Vorgänge hereinspielen, ist umstritten. Voraussetzung für diese Annahme ist ein Funktionieren des Blutdrüsensystems, bereits in der Fötalzeit.

Noeggerath (Freiburg) hält die von *Schack* und jetzt von *Moro* beschriebenen neurologischen Abweichungen lediglich für Folgeerscheinungen der schweren körperlichen Erschöpfung, mit deren Besserung sie ja auch in dem vorangestellten Falle schwanden.

Coerper (Köln): Bei der Arachnodaktylie handelt es sich entweder um eine Mißbildung oder um ein funktionelles Syndrom. Für die Mißbildungs-

ätiologie sprechen die konkomitierenden Zeichen der Trichterbrust, der Retrognathie, Ohrmuschelmißbildungen. Für die funktionelle Ätiologie spricht die graduelle Ausprägung und funktionelle Differenzierung der Symptome und Perioden. Die Arachnodaktylie imponiert als Abartung des mittleren Keimblattes. Sollte deshalb nicht auch ätiologisch eine Schädigung während der Schwangerschaft in Frage kommen? Sonst müßte der teratogenetische Terminationspunkt gesucht werden. Endlich ist wünschenswert, daß die Progenitur dieser Kinder beachtet wird. *Siegert* (Köln): Bei der Arachnodaktylie wechseln die Befunde der Intelligenz wie der zahlreichen Mißbildungen sehr. Einfluß der Inkretdrüsen ist ausgeschlossen. Das enorme Überwiegen des weiblichen Geschlechtes, wie die auffallende, konstante Schwerernährbarkeit mit stets hochgradiger Abmagerung, trotz so gehemmter Bewegung, stellen uns ebenfalls vor ungelöste Fragen. Auffällig bleibt schließlich das bisher übersehene Verhalten der sogenannten Grundphalanx des Daumens (Metakarpus I?) im Gegensatz zu andersartigen pathologischen Prozessen des Handskeletts, als Metakarpus, während die mittleren und die distalen Phalangealknochen im Gegensatz zu den proximalen unbeteiligt zu sein pflegen.

Moro (Heidelberg): Es ist nicht ausgeschlossen, daß Reflexsteigerung und Fußklonus, vielleicht auch der Nystagmus mit dem damaligen Schwächezustand in Zusammenhang standen. Der positive Babinski wäre damit allerdings nicht erklärbar.

Nitschke (Freiburg): *Über die Leitfähigkeit von Kalzium und Bikarbonat enthaltenden Lösungen.*

Bei der Bestimmung der Leitfähigkeit wässeriger, kalziumchlorid- und natriumbikarbonathaltiger, an Kalziumbikarbonat übersättigter Lösungen bei 37° wurden folgende Befunde erhoben: Das Kalziumionenkonzentration in übersättigten Lösungen ist wesentlich höher, als sie sich nach der Formel von *Rona* und *Takahashi* errechnet. Oberhalb bestimmter Konzentrationen tritt molekulares Kalziumbikarbonat auf.

Es läßt sich auch für die übersättigte Lösung eine Gleichgewichtskonstante feststellen, deren Wert mit 3030 bestimmt wurde.

Schönthal (Frankfurt): *Leberfunktionsprüfung bei Lues cong.*

Beim lebergesunden Säugling tritt nach einer Neosalvarsaninjektion eine Erhöhung des Bilirubinwertes im Serum nicht auf. Eine Urobilinausscheidung im Urin wurde nicht beobachtet.

Beim kongenital luetischen Säugling wurde der Bilirubinspiegel des Serums vor, während und nach der kräftigen Behandlung mit Neosalvarsan zur Feststellung einer Funktionsstörung der Leber untersucht. Es ließ sich keine Erhöhung des Bilirubinspiegels feststellen.

Auch auf Grund dieser Versuche wird die kräftige Behandlung der Lues cong. empfohlen.

Aussprache: *Moro* (Heidelberg), *Zorn* (Stuttgart), *Beck* (Tübingen), *Noeggerath* (Freiburg), *Koch* (Wiesbaden), *Scheer* (Frankfurt), *Siegert* (Köln), *Renz* (Wiesbaden). *Schönthal:* Zur Technik der Behandlung der Lues congenita.

Siegert (Köln): Das Rachitisproblem bei der Athyreose. Die irrige Auffassung des typischen Verhaltens bei angeborener Athyreose — Skelett, große Fontanelle, verzögerte statische Funktion, rückständiges Gebiß — als durch Rachitis bedingt, wie sie bis zum Ende des vorigen Jahrhunderts

allgemeine Geltung hatte, wurde von mir 1900 beseitigt. Ich erklärte im Gegenteil, daß bei Bestehen der Athyreose, angeboren wie erworben, der dem athyreotischen Knochenprozeß entgegengesetzte rachitische ausgeschlossen ist. *Bernheim-Karrer* glaubt demgegenüber deren gleichzeitiges Vorkommen bewiesen zu haben. Sein erster Fall betrifft ein Kind von 17 Monaten aus schwer rachitischer Familie, dessen Mutter wegen Kropf wiederholte Jodkuren, zuletzt vor der Schwangerschaft, gebraucht hatte. Mit 12 Monaten, nach Masern, geistig und körperlich zurückgegangen, an Tuberkulose gestorben, hatte es eine Körperlänge von 65,5 cm, wie sie bei angeborener Athyreose ohne längere, erfolgreiche Organbehandlung nicht vorkommt. Vor dem 12. Monat war das geistige Verhalten normal; über den Beginn der Rachitis ist nichts bekannt. Kapitatum und Hamatum waren klein, aber vorhanden. Die Sektion ergab „unbestreitbare", also keineswegs hochgradige rachitische Veränderungen der Knorpelknochengrenzen, vollständig atrophische Thymus, an der Stelle beider Schilddrüsenlappen je 3 hirsekorngroße Gebilde aus Bindegewebe und Fett, nach *Wagner von Jauregg* die typischen Endprodukte restlosen Schilddrüsenschwundes. Sicher hat hier im Anschluß an die Rachitis nach Masern eine zu Atrophie und dem Funktionsverlust führende Erkrankung der Schilddrüse und Thymus sich eingestellt. *Bernheims* zweiter Fall allein, gestützt auf eine umschriebene, auf stärkeren Druck oberhalb der linken Lambdanaht nachweisbare weiche Stelle ermangelte jeder Beweiskraft betr. der Rachitis. *Höjers* systematische Untersuchungen zeigen das. Auch hier wieder Kropf der Mutter und Körperlänge von 58,8 cm, welche angeborene Athyreose ausschließt, mit 7½ Monaten, trotz schwerer Ernährungsstörung bis zur 7. Lebenswoche. Unter Schilddrüsenbehandlung plus 13,2 cm in 6 Monaten, und nun erst leichter Rosenkranz bei dem von der Athyreose längst befreiten Kinde. Knochenerweichung und auffallende Verkrümmung der Unterschenkel nach längerem Bestehen angeborener Athyreose hatten *Bourneville, Parker, Telford-Smith, Thompson* beobachtet, nach stark verminderter Dosis des Organpräparates schwinden sehen. Des Rätsels Lösung bringt folgender Fall: 2monatiger Knabe, geb. 25. August 1926, bietet das klinische Bild vollständiger Athyreose. Länge 51 cm. Organtherapie: Thyreoidin Merk 0,5 pro die. Erst nach 5 Monaten wieder vorgestellt, inzwischen wohl auch mit einer ganzen Tablette von 0,1 bedacht, mißt das angeblich vollständig normale Kind 68 cm, die Untersuchung aber ergibt ausgesprochene floride Rachitis, Rosenkranz, Epiphysen. Auf dem Radiogramm fehlende Handwurzelknochen, typisches Verhalten des Radius und der Ulna. Nichts von athyreotischen Symptomen. Hier wie bei *Bernheim-Karrer* und wie bei den übrigen Autoren nach jahrelanger Athyreose im 10.—15. Lebensjahre führt forcierte Organbehandlung unter enormem Wachstum zu leichter Rachitis nach beseitigter Athyreose.

Schlußfolgerung: Rachitis schließt den Eintritt der Athyreose nicht aus, was umgekehrt gesetzmäßig der Fall ist. Dagegen tritt die Rachitis, wenn auch sehr selten, ein, sowohl im frühesten Kindesalter wie im spätesten, bei extrem wachsenden, durch übergroße Thyreoidingaben von der klinischen Athyreose befreiten, eher hyperthyreotischen Kindern. Niemals bisher wurde floride Rachitis histologisch oder radiographisch nachgewiesen bei einem unbehandelten Fall von Athyreose; die beiden

Knochenerkrankungen schließen sich aus, wie die beiden Krankheitsursachen. Athyreose und Rachitis gleichzeitig nebeneinander kommen nie vor.

v. Frey (Köln): *Über Säuglingsnephritis.*

An Hand von histologischen Nierenuntersuchungen von Obduktionen von 58 Säuglingen wurde gezeigt, daß sich entsprechend der Häufigkeit pathologischer Sedimentbefunde stets auch morphologische Veränderungen der Nieren nachweisen lassen. Klinisch handelte es sich hauptsächlich um Ernährungsstörungen verschiedener Ätiologie und einige Kontrollfälle. In den Nieren fanden sich Veränderungen in der Rinde, an den Glomeruli und an den gewundenen Harnkanälchen entzündlicher und degenerativer Art, wie solche schon öfter beschrieben. Vor allem imponierten die Befunde im Nierenmark, die bisher nur vereinzelt untersucht sind. Es fanden sich im Nierenmark an den Kapillargefäßbündeln alle Stadien der Kreislaufstörung von der Hyperämie bis zur Entzündung mit degenerativen und proliferativen Veränderungen, Blutaustritten und Exsudation im umgebenden Parenchym (näheres siehe *Stroh*, Virch. Arch., letzter Band). Der Niereninfarkt und die relativ seltene eitrige interstitielle Nephritis stellen das extreme Stadium und den akuten Ausgang der kindlichen Nierenerkrankung dar. Alle Übergänge von einem Stadium zum anderen wurden beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen Art und Dauer der klinischen Grunderkrankung einerseits und dem histologischen Nierenbefund andererseits konnte nicht hergestellt werden. Bei allen Erkrankungen der hier beobachteten Säuglinge, die zum Exitus kamen, ließen sich morphologische Nierenveränderungen mit fast durchweg entsprechenden Urinbefunden feststellen.

Aussprache: Noeggerath (Freiburg) rät zur Vorsicht bei der Abtrennung pathologischer von noch als physiologisch zu bezeichnenden Befunden. *Moro* (Heidelberg): Zylindrurie ist bei Ernährungsstörungen sehr häufig. Sie geht rasch vorüber, ohne klinisch nachweisbare Nierenschädigungen zu hinterlassen. Der häufige Befund anatomischer Nierenveränderungen ist demnach verwunderlich. *Siegert* (Köln): Die Durchblutung der Niere und des Gehirns leidet besonders stark bei akuten Zirkulationsstörungen. Ich erinnere an den weißen Infarkt beider nach relativ kurzer Unterbrechung der Zirkulation. In der Niere des austrocknenden Säuglings vermögen sehr kurze Stasen schon nachweisbare pathologische Nierenbefunde zu bedingen, die bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr restlos wieder schwinden.

v. Frey (Schlußwort): Gegenüber den Einwänden von *Noeggerath* und *Moro* ist zu bemerken, daß wir trotz der Häufigkeit der hier gefundenen Gefäßveränderungen diese doch als außerhalb der Norm stehend betrachten möchten, eben weil alle Übergänge bis zu den schweren Veränderungen der akuten Reihe (Infarkt, interstitielle Nephritis) sich oft genug in einer Niere neben normalen Bezirken feststellen lassen. Es handelt sich hier offenbar um den lokalen Ausdruck einer Allgemeinschädigung des Gesamtorganismus, wobei der lokale Prozeß im Beginn sicher reversibel ist, wie wir ja auch klinisch von dem raschen Verschwinden einer „banalen" Albuminurie und Zylindrurie wissen. Andererseits kann der Nierenprozeß jederzeit bei längerem Bestehen der zugrunde liegenden Allgemeinstörung in die Veränderungen der akuten Reihen übergehen und dann auch klinisch das Bild beherrschen.

Beck (Tübingen): *Untersuchung zur Proteinkörpertherapie bei kranken Säuglingen.*

Aussprache: Freudenberg (Marburg), *Moro* (Heidelberg), *Beck*. *Beck*: Bericht über die Arbeit von Ma-China. Peptidase-Untersuchungen bei Fieber,

Sauer (Köln): *Die Luftverteilung an der Oberfläche des Gehirns bei verschiedenen Erkrankungen in enzephalographischen Demonstrationen.*

An Hand von Diapositiven wird die normale Menge der Oberflächenluft gesondert für jedes Lebensjahr bis einschließlich zum sechsten gezeigt. Sehr auffallend ist die normale Größe der Liquor führenden Konvexitätsräume beim Säugling und in den ersten Lebensjahren, während vom sechsten an aufwärts keine Unterschiede in der Menge der Oberflächenluft gegenüber Enzephalogrammen Erwachsener besteht. Nicht bestätigt wird die Angabe *Rudolfs*, daß der Inhalt der Liquorräume beim Säugling nur 2,5% des Inhalts des Schädels, beim Erwachsenen 7% beträgt. Der Prozentsatz liegt beim Säugling ganz wesentlich höher. An Enzephalogrammen werden die diagnostischen Möglichkeiten bei gleichmäßiger Vermehrung, gleichmäßiger Verminderung und bei absolutem Fehlen der Oberflächenluft besprochen. Die partiellen Konvexitätsluftveränderungen sollen gesondert dargestellt werden.

Aussprache: Noeggerath (Freiburg) zum Technischen: Bei der Lufteinblasung genügt die Provatzspritze. Die Methode kann schmerzhaft sein, daher Narkose. Da auf die Einblasung gelegentlich doch Tod eintreten kann, dessen Ursache nicht immer sich nachweisen läßt, soll sich die Methode auf diejenigen Fälle beschränken, in der sie wirklichen Aufschluß bringt. *Weber* (Frankfurt): Um gleiche Bilder zu erhalten, ist Arbeiten unter gleichen Bedingungen erforderlich. Nur in vertikaler Körperhaltung aufgenommene Bilder sind bezüglich einseitiger Veränderung vergleichbar. Kollapse wurden mehrfach beobachtet. *Mader* (Frankfurt): Bei eintretender Pulsverlangsamung, also bei Erscheinung eines Druckpulses, ist die Fortsetzung des Eingriffs abzuraten. Es pflegt dann der anfangs klare Liquor schon ziemlich getrübt zu sein und reichlich Zellen zu enthalten. *Keller* (Heidelberg): Die sanguinolente Lumbalpunktion erfordert sofortige Einstellung der Lufteinblasung.

Sauer (Schlußwort): Die Enzephalographie soll nur in den Fällen zur Diagnose mit herangezogen werden, wo neurologisch Unklarheiten bestehen; sie ist bei der von *Brehme* angegebenen Technik ungefährlich, jedoch kein gleichgültiger Eingriff. Vermutet man große Erweiterungen der Liquor führenden Räume, so ist es zweckmäßig, statt Luft Sauerstoff zu verwenden im Interesse der rascheren Gasresorption. Die Subokzipitalpunktion muß wegen ihrer Gefährlichkeit abgelehnt werden. Adalin oder Hedonal werden vor der Enzephalographie mit gutem Erfolge gegeben, Chloralhydrat ist unbedingt zu vermeiden. Der Chloräthylrausch ist manchmal noch notwendig, ungefährlich und bei stärkerer Unruhe indiziert.

Saenger (Frankfurt a. M.): *Eine einfache Methode zum Nachweis von Vermehrung und Verminderung des Zuckers im Liquor.*

Mitteilung einer einfachen Methode, mit der sich in 3—4 Minuten feststellen läßt, ob in einem Liquor der Zuckergehalt normal, erhöht oder erniedrigt ist (erscheint als Originalarbeit in der Mon. f. Kinderh.).

Aussprache: Mader (Frankfurt): Die quantitative Liquorzuckeruntersuchung leistet nicht nur gute Dienste für die Abgrenzung Enzephalitis

gegen die verschiedenen Meningitisformen, sondern zum Beispiel zur Unterscheidung eines genuinen gegen entzündlichen Hydrozephalus. Bei Infektionskrankheiten ohne neurologischen und sonstigen Liquorbefund spricht Zuckererhöhung für organische Beteiligung des Gehirns. Die Ursachen der Zuckererhöhung sind bekannt. Für die Erniedrigung kommen Zellen und Bakterien in Betracht. Möglicherweise sind die Abbauprodukte verschiedener, vielleicht spezifischer Natur.

H. Mommsen (Frankfurt a. M.): ***Über den Einfluß des Säuregrades auf die Wirksamkeit von Atropinlösungen.***

Die Alkaloide, zu denen das Atropin gehört, werden der Löslichkeit halber meist in Form ihrer Salze gebraucht. Das Atropinsulfat ist ein Salz, das aus einer schwachen Base, der Atropinbase, und einer starken Säure, der Schwefelsäure, gebildet ist. In wässeriger Lösung tritt infolge der Dissoziation des Wassers eine hydrolytische Spaltung des Salzes ein. Wir haben in einer Lösung von Atropinsulfat folgende Ionen und Moleküle: H-Ionen, OH-Ionen, Sulfat-Ionen, Atropin-Ionen und wenige freie undissoziierte Atropinbase. Dieser letztere Teil ist einzig und allein der pharmakologisch wirksame Bestandteil, wie die grundlegenden Versuche *Overton* (1897), ferner die Arbeiten von *Provacek, Traube, Michaelis, Crane* u. a. zeigen. *Overton* und ebenso *Traube* stellten schon fest, daß durch Alkalinisierung eine Alkaloidlösung giftiger wird, daß eine Spur Säure ihre Giftigkeit herabsetzt. Durch Alkalinisierung werden in der Lösung die OH-Ionen vermehrt, infolgedessen mehr undissoziierte Base frei. Durch Anwendung von Pufferlösungen läßt sich die H-Ionenkonzentration in feiner, genau abgestufter Weise regulieren. Daher wurden Atropinlösungen auf ihre Giftigkeit geprüft, die durch Phosphate auf ein bestimmtes p_H gebracht waren. Der Zusatz der Puffer muß stets frisch erfolgen.

a) *Kaulquappenversuche.*

Ich setzte die Tiere in gepufferte 1%ige Atropinlösungen. Im p_H 7,7 (alkalisch) sind nach gut 2 Stunden alle Tiere tot, während im p_H 5,8 (sauer) nach 6½ Stunden erst das Sterben einzelner Tiere anfängt und nach gut 11 Stunden alle Kaulquappen gestorben sind. Zwischenwerte fügen sich gut ein.

b) *Versuche an Kindern.*

1. Lokale Wirkung am Auge.

Ich tropfte Kindern gepufferte 1‰ige Atropinlösung in die Augen, und zwar in das eine eine solche von p_H 5,6, in das andere von p_H 8,1. Nach Ablauf des Versuches wurde in das Auge, das vorher die saure Lösung bekommen hatte, die alkalische Lösung geträufelt und das andere Auge entsprechend behandelt. Die Resultate waren ausnahmslos so, daß die alkalische Lösung rascher wirkte, ferner länger anhaltend, daß weiter das erzielte Maximum meist ein größeres war.

2. Allgemeinwirkung.

In zweitägigen Abständen wurden in vorsichtig steigenden Dosen möglichst gesunde Säuglinge mit 1‰iger Atropinlösung von p_H 8,1 gespritzt, bis gerade eben Zeichen einer Atropinintoxikation (Hautrötung, Pupillenerweiterung) auftraten. Wenn eine Reaktion aufgetreten war,

spritzte ich das nächstemal die gleiche Dosis von p_H 5,6. Meist trat dann keine Reaktion auf. Dies Resultat ließ sich in einigen Fällen wiederholt erzielen, so daß Zufälligkeiten oder Schwankungen in der Atropinempfindlichkeit *(Ritte)* sicher ausgeschlossen werden können.

Die beschriebenen Versuche können vielleicht eine klinische Erfahrung erklären, nämlich die geringere und beim Pylorospasmus häufig mangelhafte Wirksamkeit des per os gegebenen Atropins gegenüber dem gespritzten (Hamburger). Ich glaube, daß ein Teil des Atropins aus dem sauren Magenmilieu resorbiert wird und infolgedessen weniger wirksam ist, daß ferner eine lokale Einwirkung auf den Pylorus nicht vorstellbar ist. Weiter scheint es nicht gleichgültig, ob das Atropin, falls es per os gegeben wird, zwischen den Mahlzeiten oder während einer Mahlzeit, die eine stärkere HCl-Sekretion anregt, gegeben wird. Ferner wäre es nicht ausgeschlossen, daß die endogene Stoffwechsellage einen Einfluß auf die wechselnde Atropinempfindlichkeit *(Ritte)* hat.

Literaturbericht.

Zusammengestellt von Priv.-Doz. Dr. R. Hamburger,

Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

I. Allgemeines, Anatomie, Physiologie, allgemeine Pathologie und Therapie.

Über die experimentellen Grundlagen der Proteinkörper-Therapie. Von *A. Wolff-Eisner.* Klin. Woch. 1927. S. 545.

In ausgedehnten Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, daß Proteinkörperinjektionen weder prophylaktische, noch lebensverlängernde, noch heilende Wirkung bei experimentell erzeugten toxischen Erkrankungen (Ricin, Diphtherie- und Tetanustoxin) ausübt. Die unleugbare Wirkung der Proteinkörpertherapie bei zahlreichen Erkrankungen kann deshalb nicht auf einer allgemeinen Protoplasmaaktivierung oder omnizellulären Leistungssteigerung beruhen, sondern nur auf einer Entzündungsförderung an den Krankheitsherden. Die Bekämpfung der toxischen Erkrankung ist ausschließlich Sache der spezifischen Abwehrstoffe. *Kochmann.*

Zellhistologische Untersuchungen an tierischen Exsudaten nach unspezifischer Reizung. Von *Siegfried Saenger.* Klin. Woch. 1926. S. 2441.

Nach unspezifischer Reizung des Peritoneums von Meerschweinchen durch Injektion steriler 0,6—0,8%iger NaCl-Lösung in die Bauchhöhle wurden im Peritonealexsudat nach 5—10 Minuten nur Lymphozyten, später vorwiegend polynukleäre Leukozyten gefunden. Die gleiche Reaktion ist im Liquor cerebrospinalis nach unspezifischer Reizung und bei Meningitiden zu beobachten: zuerst lymphozytäre Reizphase, dann polynukleäre Entzündungsphase, schließlich — wenn Heilung eintritt — lymphozytäre Endphase. *Kochmann.*

Kalkabsorption vom Darm beim Menschen. Von *G. H. Rol* und *S. Kahn.* Journ. amer. med. ass. Vol. 88. Nr. 13. S. 981.

Um die Kalkresorption zu prüfen, verfolgten Verf. die Blutkalkkurve nach Zufuhr von Kalksalzen. Die Kalkbestimmungen erfolgten stündlich

durch 10—14 Stunden nach der Kalkzufuhr. Versuche mit Kalziumlaktat ergaben, daß nach peroraler Zufuhr von 5 g dieser Substanz der Blutkalkgehalt im Durchschnitt um 80% zunimmt. Sie untersuchten ferner den Einfluß verschiedener Nahrungsstoffe (Milch, Eiweiß, Kohlehydrate) auf die Kalkabsorption. Dabei ergab sich, daß die Kalkabsorption durch die Zufuhr der erwähnten Nahrungsstoffe wesentlich herabgesetzt wird. Verf. erklären dies mit der Abnahme der Löslichkeit der Kalksalze im Darm durch den Einstrom alkalischer Verdauungssäfte. *Schiff*-Berlin.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit verschiedenartiger Schilddrüsenpräparate. Von *Alfred Rainer*. Klin. Woch. 1926. S. 2306.

Acht verschiedene Schilddrüsenpräparate der chemischen Industrie wurden mit Hilfe der *Nobel*schen Methode ausgewertet. Es ergaben sich recht starke Divergenzen, die mindestens teilweise auf der Kombination der Schilddrüsenextrakte mit verschiedenen anorganischen und organischen Substanzen beruhen. Verf. verwirft diese Zusätze, da sie eine exakte Auswertung des Thyreoidins unmöglich machen. *Kochmann*.

La prova dell' istamina per saggiare la funzionalita gastrica nei bambini. (Die Histaminprobe zur Magenfunktionsprüfung bei Kindern.) Von *A. Coari*-Mailand. La Pediatria 1927. H. 7. S. 365.

Das Histamin wird im allgemeinen von den Kindern einschließlich den Säuglingen gut vertragen. Das Histamin erregt bei subkutaner Injektion die Magensaftsekretion und insbesondere die der Salzsäure. Man hat in dem Histamin also ein Mittel, unabhängig von der Nahrungsaufnahme unter pathologischen und physiologischen Verhältnissen die Magensaftsekretion zu studieren.

Die gefundenen freien Salzsäurewerte sind besonders in der zweiten Kindheit recht beträchtlich, ein Befund, der die Vermutung nahelegt, daß die sonst festgestellten niederen HCl-Werte durch Bindung der freien Salzsäure an die Probemahlzeit vorgetäuscht waren.

Bei Kindern mit gastro-intestinalen Erkrankungen fanden sich erheblich niedrigere Werte als bei Gesunden. *K. Mosse*.

Alterazioni delle constanti fisico-chimichi del sangue nelle anemie. (Änderung der physiko-chemischen Blutkonstanten bei den Anämien.) Von *M. Giuffré*-Palermo. La Pediatrie 1927. H. 6. S. 301.

Bei sämtlichen Anämien fand der Verf. mit dem Stalagmometer eine Herabsetzung der Oberflächenspannung des Serums. *K. Mosse*.

Ein Beitrag zur Frage des Einflusses der Elektrolyte auf den Blutzucker des Menschen. Von *Hasenohrl* und *F. Högler*. Klin. Woch. 1927. S. 399.

Intravenöse Injektion von Na-, K- und Ca-Salzen beeinflußt nicht den Blutzuckerspiegel gesunder und diabetischer Menschen. Auch die Adrenalinhyperglykämie und die Insulinhypoglykämie werden nicht beeinflußt. Ebensowenig vermag die Kombination von Ca mit Atropin den Blutzuckerspiegel zu ändern. *Kochmann*.

Veränderungen des Gaswechsels und des Blutzuckerwertes bei abnormer Blutreaktion. Von *Tadashi Ito*. The Tohoku. Journ. of exper. Med. 1926. Vol. 8, 25.

Die Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt. Säure und Alkali wurden intravenös gespritzt. Von den Versuchsergebnissen sind folgende Beobachtungen bemerkenswert:

Säure vermindert, Alkali vermehrt den Sauerstoffverbrauch. Sowohl nach Säure wie auch nach Alkali ist der Blutzucker vermehrt. Alkali ist hierbei wesentlich wirksamer. So z. B. nach intravenöser Zufuhr von 5 ccm $^1/_5$ n HCl stieg der Blutzucker nach 30 Minuten von 0,11 auf 0,13, um nach 2 Stunden auf 0,104 zu sinken. Nach Na_2CO_3-Zufuhr stieg der Blutzucker nach 30 Minuten post inj. von 0,123 auf 0,208 und zeigte nach 2 Stunden den Wert von 0,246%. Die injizierte Milchsäure (p_{H_2}) führt zu einer stärkeren Abnahme der Blut-p_H als dieselbe Menge Salzsäure von p_{H_1}. *Schiff*-Berlin.

Über Fettansatz in der Rekonvaleszenz. Von *W. Lasch.* Klin. Woch. 1927. S. 404.

Das Fettpolster wurde bei Kindern mit Hilfe einer hölzernen Schublehre gemessen. Verf. unterscheidet zwei Gruppen von Körpergegenden nach der Verteilung des Hautfettes, die während des gesamten Kindesalters zu unterscheiden sind: das Fettpolster der Wangen, des Oberschenkels, der Wade und der Brust ist stärker ausgebildet als das der Arme, des Bauches und des Rückens. Eine Ausnahme bilden nur die Mädchen in der Pubertät, bei denen das Bauchfettpolster besonders stark ausgebildet ist. Die Stärke des Fettpolsters steigt bis zum halben Jahre, sinkt dann allmählich bis zum 7. Jahre und bleibt weiter unverändert außer bei den pubertierenden Mädchen, deren Fettpolster wieder zunimmt.

Bei schweren Erkrankungen der Säuglinge schwindet zuerst das Fett des Bauches, zuletzt das der Wangen. In der Rekonvaleszenz wird zuerst das Wangenfett wiederhergestellt, sehr langsam das Bauchfett. Im späteren Kindesalter hält sich der Fettverlust an Bauch und Wangen in engen Grenzen. In der Rekonvaleszenz ist bisweilen ein stärkerer Fettansatz an Brust und Beinen zu beobachten. Das starke Bauchfettpolster der Mädchen in der Pubertät ist im Erkrankungsfall ziemlich labil. *Kochmann.*

Über einen peripheren Angriffspunkt der Adrenalinwirkung auf den Muskeltonus. Von *E. Freudenberg.* Klin. Woch. 1927. S. 624.

Nach Erzeugung einer allgemeinen Alkalose durch Einnahme von 10 g Kalium bicarbonicum wurde der Versuchsperson in den Daumenballen einer Hand 0,00025 g Adrenalin intramuskulär eingespritzt. Gleich darauf wurde mit der Hyperventilation begonnen. Es zeigte sich, daß die Spasmen am injizierten Daumen früher, intensiver und in längerer Dauer während und nach der Hyperventilation eintraten als auf der nichtinjizierten Seite. *Kochmann.*

Misurazioni dirette di superfizie corporea nel bambino. (Direkte Körperoberflächenmessungen beim Kinde.) Von *G. Frontali*-Cagliari. Riv. D. Clin. Ped. 1927. H. 4. S. 241.

Frontali verwandte zur Oberflächenmessung den Apparat von *Bordier* (Integrateur), der die direkte Messung der Körperoberfläche gestattet. Der Apparat besteht aus einer Art zweirädrigem Karren, mit dem der Körper in Spiralen umfahren wird und an dem die Länge des zurückgelegten Weges registriert wird. Diese Länge in Zentimetern multipliziert mit dem Abstand der Räder ergibt die Körperoberfläche in Quadratzentimetern.

Die erhaltenen Werte wurden mit den aus Länge und Gewicht nach verschiedenen Indices errechneten verglichen und festgestellt, daß letztere recht erheblich von den durch direkte Oberflächenmessung erhaltenen

Werten abweichen. Verf. weist auf die Bedeutung dieser Feststellung für die bei Grundstoffwechselversuchen errechneten Werte hin. *K. Mosse.*

II. Ernährungsphysiologie, Diätetik und Milchkunde, Vitamine.

Die Eiweiß-Kohlehydratkost in der Behandlung des Diabetes mellitus im Kindesalter. Von *Richard Priesel* und *Richard Wagner*. Klin. Woch. 1927. S. 985.

Auch beim kindlichen Diabetiker kann die Toleranz durch eine fast fettfreie, kohlehydrat- und eiweißreiche Ernährung gesteigert und die Azetonurie zum Verschwinden gebracht werden, wie es *Adlersberg* und *Porges* beim Erwachsenen nachgewiesen haben. Bei dieser Kost ist auch der Insulinbedarf nicht größer als bei fettreicher und kohlehydratarmer Ernährung. Dagegen ist beim Kinde keine länger als eine Woche dauernde Nachwirkung dieser Toleranzsteigerung zu beobachten. Kohlehydratkuren sind beim kindlichen Diabetiker indiziert: 1. als Schaltdiäten bei Infekten, 2. vorübergehend zur Reparation geschädigter Toleranz durch Diätfehler, 3. zur Behandlung insulinüberempfindlicher Kinder, bei denen ständig die Gefahr der Hypoglykämie droht. *Kochmann.*

Über den Einfluß ultravioletter Strahlen auf den C-Vitamingehalt der Kuhmilch. Von *P. Reyher*. Klin. Woch. 1926. S. 2341.

Verf. versucht die These, daß die chemisch-physikalischen Veränderungen der Kuhmilch durch die Höhensonnenbestrahlung ausschließlich durch Ozonwirkung zu erklären sind, durch Tierversuche zu beweisen.

Die während der Bestrahlung eintretende Geruchsveränderung der Milch erinnert keineswegs an Lebertran, wird also fälschlich als „Jekorisation" bezeichnet und ist nichts als eine Folge der Ozoneinwirkung.

Mit bestrahlter Milch ernährte Meerschweinchen gingen in etwa 3 Wochen an typischem Skorbut zugrunde. Wurde die Milch in möglichst luftleeren Quarzkolben bestrahlt, war die Geruchsveränderung geringer, und die mit dieser Milch ernährten Tiere starben später als die Tiere in den ersten Versuchen an Skorbut. Ein Tier, das mit offen bestrahlter Milch ernährt wurde, erhielt zur Zeit des Gewichtssturzes Apfelsinensaft. Sofort trat Gewichtsstillstand, später auch Gewichtzunahme ein.

Verf. vermutet, daß durch Ultraviolettbestrahlung auch das hypothetische antirachitische Vitamin geschädigt, wenn nicht vernichtet werden müsse, und glaubt, daß bei den veröffentlichten Fällen von Rachitisheilung durch bestrahlte Milch die Stoffwechsellage der betreffenden Kinder vor Beginn der Versuche nicht genügend untersucht worden sei, so daß die Vermutung nicht von der Hand zu weisen sei, daß in den betreffenden Fällen die Rachitis schon im Stadium der Heilung bei Versuchsbeginn gewesen sei. *Kochmann.*

Ultraviolett oder C-Vitamin? Von *Kurt Huldschinsky*. Klin. Woch. 1927. S. 260.

Polemik gegen *Reyher* (Klin. Woch. 1926 S. 2341). Die Wirkung des Ultravioletts ist nicht anzuzweifeln, während die des C-Vitamins bei Rachitis weder wissenschaftlich bewiesen noch praktisch nachgewiesen ist. *Kochmann.*

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde.

Budapest, 12.—15. September 1927.

1. *Finkelstein* (Berlin): **Das alimentäre Fieber** (Referat).

An der Tatsache eines von der Nahrung beeinflußten Fiebers ist nicht zu zweifeln. Die klinische Krankenbeobachtung hat den Weg zu ihrer Erkenntnis gewiesen. Bei dem Studium des Einflusses, den einzelne Nahrungsbestandteile auf ein solches Fieber ausüben, besonders der Zucker und die Molkensalze, hat sich ergeben, daß bei Anwesenheit dieser Körper nur dann Fieber auftritt, wenn außerdem die Nahrung noch Eiweiß enthält. Weiter gibt es nur dann Fieber, wenn gleichzeitig Durchfall und Gewichtsverluste vorhanden sind. Damit wird auf die wichtige Rolle des Wassers hingewiesen und wechselnde Beziehungen zwischen Kristalloiden (Zucker, Molke), Eiweiß- und Wasserhaushalt aufgedeckt. Die Untersuchung über das Wesen des alimentären Fiebers kann also ausgehen entweder von den festen Bestandteilen (Zuckerfieber, enterales Kochsalzfieber, Eiweißfieber) oder vom Wasser. Zuckerfieber tritt auf nur bei gleichzeitigem Durchfall und Gewichtsverlust. Das Eiweißfieber entsteht nur bei Gewichtsabnahme, also bei Störungen im Wasserhaushalt. Die beiden Wege münden ineinander.

Starke Beschränkung der Wasserzufuhr kann mäßigen Anstieg der Temperatur erzeugen, abhängig vom Grade der Flüssigkeitsbeschränkung und vom Individuum.

Abnormer Durst kann die Temperatur erhöhen in deutlicher Abhängigkeit von der Nahrungsart: Bei Eiweißfiebernahrung kommt es zur Temperatursteigerung nur bei Gegenwart von Kochsalz.

Ein relativer Wassermangel ist die Hauptursache des Kochsalz- und Eiweißfiebers (Konzentrationsfieber, relatives Durstfieber). Wesentlich ist das ungünstige Verhältnis zwischen festen und flüssigen Bestandteilen. Das Fieber wird beseitigt entweder durch Vermehrung der Wasserzufuhr oder durch Verminderung der „Fixa". Man könnte also sprechen von einem Fehlnährschaden durch Wassermangel.

Auch das Durchfallfieber beruht auf Wasserverarmung. Bei reichlicher Eiweißzufuhr wächst der Wasserbedarf aus mehreren Gründen: Zunahme des Harnwassers, starke Wasserabgabe durch die voluminösen Stühle, spezifische dynamische Wirkung des Eiweißes.

Beim Kochsalzfieber kommt es zum Wasserverlust bzw. zum inneren Wassermangel durch Vermehrung der Harnflut oder durch Ödem und in gewissem Grad meist durch eine Steigerung des Umsatzes.

Bakterienwirkung kommt für das alimentäre Fieber nicht in Betracht. Als Wärmestauung durch erhöhte Wärmebildung (vermehrte Arbeit durch Eiweißverdauung und durch Entquellung der Kolloide) kann das alimentäre Fieber bei reichlicher Eiweißzufuhr nicht aufgefaßt werden; denn niemals wurde bei reichlicher Eiweißzufuhr eine Steigerung der Perspiration gefunden, wenn nicht Fieber auftrat. Bei normaler Temperatur ist die Perspiration gering. Für das Auftreten des Fiebers müssen also andere und über das Wärmezentrum wirkende Ursachen verantwortlich gemacht werden. Welcher Art diese Ursachen sind, ist noch nicht zu entscheiden, aber ein rein dynamisches Fieber hat am wenigsten Wahrscheinlichkeit für sich.

2. *Rietschel-Strieck* (Würzburg): **Weitere Untersuchungen zum Kochsalzfieber.**

Die Temperatursteigerung nach parenteraler Zufuhr von Kochsalzlösung ist bedingt einmal durch den wohl auf bakterieller Verunreinigung beruhenden Wasserfehler, andererseits durch das Kochsalz selbst. Im Respirationsversuch ergibt sich, daß die Infusion von reiner Kochsalzlösung den Grundumsatz erheblich steigert, während entgiftete Lösungen (Ringer, Normosal) keine oder nur geringfügige Umsatzsteigerungen machen. Zusatz geringster Mengen von Kalzium und Kaliumionen verhindert also eine nennenswerte Steigerung des Grundumsatzes.

3. *Beck-Rietschel* (Würzburg): **Über Dursthyperthermie.**

Jede Temperatursteigerung beim Durst, also das transitorische Neugeborenenfieber, das Kochsalzfieber und das echte alimentäre Fieber sind keine Fieber, sondern physikalisch-dynamisch bedingte Hyperthermien. Dafür sprechen auch Durstversuche am Erwachsenen. Nach dem Regime der *Schroth*-Kur stellen sich die Versuchspersonen auf eine Grundkost ein. Die ersten Tage trinken sie Wasser dazu, dann wird das Wasser entzogen. Nach 2 oder 3 Tagen wird ein genau abgemessener Arbeitsversuch gemacht, und dabei zeigt der relativ wasserarme Organismus eine Dispositionssteigerung zur Hyperthermie (Temperaturen bis 39°, bei der gleichen Arbeitsleistung im Kontrollversuch nicht über 37,8—38,0°).

Aussprache zu 1—3:

Heim (Pécs): Hyperthermie kann nur dann entstehen, wenn Wärmebildung und -abgabe nicht im Einklang stehen. Ob diese Diskrepanz auf enteralem oder peripherem Wege entsteht, ist noch nicht zu entscheiden.

Eckstein (Düsseldorf) warnt davor, aus geringen Veränderungen des Grundumsatzes bei Säuglingen, die durch den Versuch selbst in Unruhe geraten, weitgehende Schlüsse zu ziehen. Infusion von Salzlösungen kann durch Änderung in der lokalen Gewebsreaktion den Grundumsatz beeinflussen.

Mautner (Wien): Temperatur und Wasserhaushalt werden zentral reguliert von Punkten, die anatomisch und funktionell eng miteinander verbunden sind. Es bestehen ferner enge Beziehungen zwischen den nervösen und den hormonalen Regulationen, zwischen denen die Grenze oft schwer zu ziehen ist, wie die Untersuchungen von *Wermer* und *Hoff* und von *Cushing* über die Beziehungen des Pituitrins zur Diurese bzw. zur Wärmeregulierung beweisen. Es bestehen also engste Zusammenhänge zwischen nervöser und hormonaler Regulation der Körperwärme und des Wasserhaushaltes. Daher ist es nicht merkwürdig, daß schwere Störungen des Wasserhaushalts auch das Wärmezentrum beeinflussen.

Stolte (Breslau) hält eine scharfe Trennung zwischen nervösen und physikalischen bzw. chemischen Einflüssen auf die Wärmeregulation für bedenklich, weil dem Körper vielfache Möglichkeiten nebeneinander zur Verfügung stehen. Mitteilung von Beobachtungen bei Nephrose über Zusammentreffen höherer Temperaturen mit Verschlimmerung der Ödeme (Wasserverlust ins Gewebe).

Duzár (Budapest): Das Volumen, d. h. der Wassergehalt der Leber nach peroraler und noch mehr nach intravenöser Verabreichung von Nährflüssigkeit weist große Schwankungen auf. Dieselben Einflüsse, die beim

Säugling zur Störung der Wärmeregulation und vor allem zur Toxikose führen, mobilisieren die Gewebsflüssigkeit der Leber in der Richtung des Blutstromes. Die so ausgepreßte Flüssigkeit ist eine kolloidale Lösung. Es muß also die Permeabilität der Leberkapillaren verändert sein, die tiefgreifende Verschiebungen in der Zusammensetzung und dem Stoffwechsel der Leber mit starkem Einfluß auf die zentrale und periphere Wärmeregulation verursacht. Das Parallelgehen der Größenveränderungen der Leber und des Auftretens fieberhafter bzw. toxischer Symptome spricht für den kausalen Zusammenhang beider Vorgänge.

Zade (Immigrath): Die Vorstellung vom absoluten oder relativen Wassermangel als Grund für die Entstehung von Hyperthermien ist schlecht vereinbar mit der Tatsache, daß schweres rekurrierendes Erbrechen mit starkem Gewichtsverlust auf Grund von Wasserabgabe eher zu Untertemperatur als zu Fieber führt.

L. F. Meyer (Berlin): Die Bedeutung der zentralen Regulationen lehrt die Beobachtung des Wasserhaushalts beim infektiösen Fieber. Schon vor seinem Beginn wird Wasser vor allem durch Einschränkung der Diurese zurückgehalten. Im Fieber steigert sich diese Erscheinung, und die Ausschwemmung des gespeicherten Wassers erfolgt nicht extrarenal gleichzeitig mit dem Fieberabfall, sondern vorwiegend renal 2—3 Tage danach.

Bosch (Berlin): Säuglinge wurden auf der Schwebe und im Bett mit konzentrierter Eiweißmilch + 3% Plasmon ernährt. Auf der Schwebe erfolgte Auskühlung mit Steigerung der renalen Wasserabgabe und Verminderung der extrarenalen, ohne daß es zu Fieber kam. Im Bett dagegen war der Wasserhaushalt umgekehrt reguliert und mit Fieberanstieg verknüpft, denn hier war die Auskühlung behindert und nicht durch Leitung und Strahlung erleichtert. Fieber durch Milchinjektion läßt sich auch bei äußerer Auskühlung nicht vermeiden.

Rietschel (Würzburg): Nicht nur Eiweiß und Kristalloide können „Fieber" erzeugen, sondern auch ähnliche Nährstoffe (Alkohol im warmen Dauerbad). Die Untersuchung der Perspiration zwingt wegen ihrer technischen Schwierigkeiten zur Vorsicht. Bei vermehrter Wärmebildung im Organismus spielt die Perspiration ganz verschieden, weil der Körper kämpft sowohl gegen die Hyperthermie als auch gegen den Durst. Zu dem ersten Zweck gibt er Wasser ab, für den zweiten spart er es ein. Die Steigerung des Grundumsatzes nach Injektion von Kochsalzlösung ist unzweifelhaft.

Noeggerath (Freiburg) führt die Grundumsatzsteigerung durch die Kochsalzeinspritzung lediglich auf die damit verbundenen Schmerzen zurück und betrachtet die Erhöhung der Aftertemperatur in den *Beck*schen Versuchen als lediglich lokale Erwärmung, die individuell verschieden sich zeigen kann, so daß ihr Ausbleiben bei einer Kontrolle nicht viel beweist.

Rosenbaum (Leipzig): Wäre lediglich der Wasservorrat für die Entstehung einer Hyperthermie entscheidend, dann müßte langsamer Wasserverlust ebenso wirken wie plötzlicher, in Wirklichkeit aber ist das Tempo der Exsikkation von starkem Einfluß auf die Entstehung von Temperaturalterationen „alimentärer" Natur. Das spricht für eine zentrale Regulationsstörung und gegen die ausschließliche physikalische Grundlage der Hyperthermie.

4. *Birk* (Tübingen): **Die Wirkung des fieberhaften Infektes auf den Blutchemismus bei Kindern.**

Fortlaufende, schon in der Inkubation beginnende Blutanalysen von K, Na, Ca, P und NaCl bei Säuglingen zeigen ein Betroffensein dieser sämtlichen Instanzen durch den fieberhaften Infekt. Nicht die Art der Erkrankung, sondern nur ihre Schwere ist von Einfluß: In leichteren Fällen findet sich nur eine Erhöhung des Blutspiegels, in schwereren Fällen dagegen eine tiefer greifende Veränderung, die immer schon einsetzt im Anfangsstadium der Krankheit.

Popoviciu (Cluj) fand zusammen mit *Urechia* während des durch Hefeinjektion erzeugten Schüttelfrostes des Erwachsenen eine Erhöhung von Ca und P und im nachfolgenden Fieber eine Erniedrigung derselben im Blut. Die Ca-Erhöhung könnte verursacht sein durch die Vasokonstriktion im Schüttelfrost (Sympathikuswirkung durch saure Stoffe wie Milchsäure). Die Ca-Erniedrigung im nachfolgenden Fieber könnte entstehen durch die Vasodilatation (Parasympathikuswirkung, Alkalose). Unklar und auch durch neuere Versuche des Verfassers nicht erklärt ist, warum dabei das P dem Ca parallel verläuft.

5. *Beck* (Tübingen): **Umstimmung des Fieberstoffwechsels durch Proteinkörpervorbehandlung.**

Stoffwechselversuche bei 4 gesunden, künstlich ernährten Säuglingen. Drei wurden wenige Tage nach der letzten Aolan- bzw. Blutspritze im Impffieber in den Stoffwechselversuch genommen. Es zeigte sich, daß sowohl der Stoffwechsel als auch der Säurebasenhaushalt bei den vorbehandelten Kindern im Impffieber ganz anders verliefen als bei den nicht vorbehandelten Säuglingen. Bei dem 4. Säugling, der mehrere Wochen nach der letzten Aolanspritze im Impffieber untersucht wurde, kam ebenfalls noch im Säurebasenhaushalt das für die Vorbehandelten offenbar typisch veränderte Verhalten zum Ausdruck. Es wird also durch Vorbehandlung mit Aolan oder mit Blut eine gewisse, in ihrer Dauer noch unbekannte wirkliche Umstimmung des Körpers geschaffen.

6. *v. Pirquet* (Wien): **Die Todeskrankheiten in ihrer jahreszeitlichen Verteilung.**

Aus den Sterbeziffern der englischen Mortalitätsstatistik in den einzelnen Quartalen der Jahre 1912—1920 wird für jede Krankheit der Kalendertag bestimmt, auf welchen das durchschnittliche Maximum der Todesfälle kommt. Daneben wird für jede Krankheit ein relatives Maß genommen, inwieweit die Todesfälle durch jahreszeitliche Schwankungen beeinflußt sind. Als Ausdruck beider Zahlen entstehen „Schwerpunkte" für die einzelnen Krankheiten, die, auf Tafeln aufgetragen, charakteristische Gruppierungen ergeben.

Solche Gruppen geben die malignen Tumoren, welche durch die Saison fast unbeeinflußt sind, die selbständigen akuten Infektionskrankheiten, die in ihrem Schwerpunkt stark wechseln. Sehr stark jahreszeitlich betont sind die Lungenerkrankungen (Februar) und die akuten Darmkrankheiten (Anfang September). Die Tuberkulösen sterben besonders in den Monaten Februar bis Mai, und zwar am Anfang dieser Periode die Respiratorisch-Tuberkulösen, am Schlusse die reinen Tuberkulösen (Meningitis und Miliartuberkulose).

Das Ende des Winters bringt eine große Zahl von Schwerpunkten verschiedener Krankheiten, die man als septisch-respiratorische Gruppe zusammenfassen kann.

Aussprache.

L. F. Meyer (Berlin): Die *Pirquet*schen Resultate bestätigen unsere alten Erfahrungen von der Saisonbedingtheit besonders der Respirationskrankheiten und der Darmerkrankungen: Im Spätsommer und Herbst bis etwa Januar in Anstalten nur wenig Grippe, von Februar bis Juni das entgegengesetzte Bild. Im Krieg begannen die Darmerkrankungen der Soldaten im Juli, stiegen an bis September und schwanden im Oktober. Die Ursache dieser Saisonbedingtheit kann liegen in einer Virulenzsteigerung der Erreger oder in einer Senkung der Resistenz des Organismus, entweder durch endokrine Einflüsse oder durch unbekannte tellurische Einwirkung.

Grosser (Frankfurt a. M.) weist hin auf die jahreszeitlich bedingte Verschiedenheit der radioaktiven Himmelsstrahlung.

v. Szontagh (Debreczen) lenkt die Aufmerksamkeit auf den Frühlingsgipfel vieler nervöser Krankheiten, z. B. der Tetanie und der Manie. Die Erklärung steht aus, vielleicht spielen gewisse elektrische Wellen eine Rolle.

7. *Knoepfelmacher* (Wien): **Immunisierung gegen Kuhpocken.**

Die Versuchskinder (die Untersuchungen sind angestellt gemeinsam mit Dr. *Draga Stöhr*) wurden vakziniert mit Lymphe, die ½ Stunde lang auf 56° erhitzt war. Zur Kontrolle, ob dadurch eine Immunisierung gegen Kuhpocken erreicht war, wurden folgende Versuche angestellt:

Gruppe A. 2 Kinder, vakziniert mit 2mal 0,1 Vakzine: Bei Kutanimpfung mit virulenter Lymphe 1 Pustel.

Gruppe B. 8 Kinder, vakziniert mit 3mal je 0,1, 0,2, 0,5 oder 1,0 Vakzine: Bei Kutanimpfung mit virulenter Lymphe 3 Kinder 1 Pustel, 5 Kinder immun.

Gruppe C. 2 Kinder, vakziniert mit 2mal 0,5 Vakzine: Bei Kutanimpfung mit virulenter Lymphe 1 Pustel.

Gruppe D. 2 Kinder, vakziniert mit 2mal 1,0 Vakzine: Bei Kutanimpfung mit virulenter Lymphe 1 Pustel.

Gruppe E. 8 Kinder, vakziniert mit 1mal 1,5 Vakzine: Bei Kutanimpfung mit virulenter Lymphe 1 Pustel.

Gruppe F. 4 Kinder, vakziniert mit 1mal 2,0 Vakzine: Bei Kutanimpfung mit virulenter Lymphe 1 Pustel.

Gruppe G. 2 Kinder, vakziniert mit 3mal 1,0 Vakzine: Bei Kutanimpfung mit virulenter Lymphe immun.

Gruppe H. 8 Kinder, vakziniert mit 3mal 1,0 Vakzine: Bei Kutanimpfung mit virulenter Lymphe immun.

Bei manchen Kindern wurde die Kutanimpfung 3mal angestellt, bei anderen wurde die von *Knoepfelmacher* beschriebene Vakzineprobe vorgenommen. Bei den erfolgreich Immunisierten war sie vor der Injektion negativ, 10—12 Tage danach positiv geworden. Bei 2 derselben wurden nach der Injektion im *Sternberg*schen Versuch virulente Körper nachgewiesen. Der Impferfolg scheint abhängig zu sein von der Menge der injizierten Vakzine. Am günstigsten ist offenbar die Injektion der betreffenden Menge Vakzine in 3 durch Pausen von 5 Tagen getrennte Gaben.

Kinder, bei denen Pockenimpfung kontraindiziert ist, können auf diese Art gegen Pockengefahr geschützt werden. Der Impfschutz kann durch solche Injektionen verstärkt werden.

8. *Langer* (Prag): **Zur Frage der bisher unbewiesenen menschlichen Vakzineenzephalitis.**

Die bisherigen tierexperimentellen, pathologisch-histologischen und klinischen Versuche (*Levaditi* und *Nikolau* und besonders *Luksch*) berechtigen noch nicht zu der These, daß das Vakzinevirus als Erreger zerebraler Schädigungen im Sinne einer Enzephalitis oder Myelitis vaccinica anzusprechen ist. Die histologischen Merkmale bedürfen der Anerkennung und das klinische Bild gestattet nicht die Aufstellung eines eigenen Typus. Vielmehr ist die Vakzineenzephalitis eine Kombination von Vakzination und Enecphalitis epidemica, wobei noch festzustellen bleibt, ob die beiden Virusarten einander beeinflussen oder nicht.

Aussprache:

Lucksch (Prag) verteidigt seinen Standpunkt von der Selbständigkeit der Enzephalitis bzw. Myelitis vaccinica unter Hinweis auf seine Arbeit im Zentralblatt für Bakteriologie Bd. 103 und entwickelt noch einmal eingehend die Gründe, die seiner Ansicht nach die Annahme einer wirklichen Vakzineenzephalitis und nicht bloß einer postvakzinalen Enzephalitis rechtfertigen. Er will durch seine Versuche die Pockenschutzimpfung nicht in Mißkredit bringen, sondern diese im Gegenteil von dem Verdacht reinigen, sie sei als solche gefährlich. In der Praxis dürfe man nur gesunde Kinder impfen, und in Epidemiezeiten, besonders in solchen, wo das Zentralnervensystem in Mitleidenschaft gezogen wird, soll man die Blatternschutzimpfung zurückstellen.

Leiner (Wien) möchte der Impfenzephalitis gegenüber denselben Standpunkt einnehmen wie gegenüber den anderen Formen der postinfektiösen Enzephalitis. Für einen direkten Zusammenhang spricht vielleicht das fast regelmäßige Einsetzen der Erkrankung zwischen dem 10. und 14. Tag, ein Zeitpunkt, zu dem auch die generalisierte Vakzine aufzutreten pflegt. Für die Eigenart der Vakzineenzephalitis spricht fernerhin der Umstand, daß sie nur zwei Verlaufsarten kennt, nämlich Tod oder vollständige Genesung.

Wiskott (München) berichtet über einen Fall von postvakzinaler Enzephalitis mit lethargischem Bild, Bulbärsymptomen, spastischen und schlaffen Lähmungen, der nach 3 Monaten, abgesehen von einer leichten Schlafstörung, völlig wieder hergestellt war. Untersuchungen, die von *Plaut* und *Groth* angestellt wurden, haben in diesem Fall keinen Beweis dafür erbringen können, daß die Vakzine der Erreger der Enzephalitis war.

Rosenstern (Berlin): Bei hereditär-luetischen Kindern mit noch positiven Liquorbefunden verschlechtert die Impfung die Liquorbefunde nicht. Ein als Vakzineenzephalitis deutbarer Fall stellte sich bei der Sektion als eine besondere Form von Gehirntuberkulose heraus.

v. Mallinckrodt (Elberfeld) hat 3 Fälle von Vakzineenzephalitis gesehen, von denen 2 nach 4—5tägiger Krankheit starben.

Fischl (Prag) findet auffällig für die Vakzineenzephalitis ihr Auftreten allein bei *älteren* Erstimpflingen. Klinisch kann diese Erkrankung nicht von der epidemischen Enzephalitis abgegrenzt werden.



Knoepfelmacher (Wien) hat einen tödlich verlaufenen Fall von Vakzineenzephalitis gesehen, bei dem die anatomische Untersuchung kein verwertbares Ergebnis geliefert hat.

v. Szontagh (Debreczen): Enzephalitis nach Vakzination ist nicht auffallend, wenn in Zeiten einer Enzephalitisepidemie geimpft wird.

Schlußwort: *Langer* (Prag) betont, daß man mit der Aufstellung des Begriffes der Vakzineenzephalitis für die Impfung eine schwere Gefahr heraufbeschwört.

9. *Reimold* (Breslau): **Über enzephalitische Syndrome im Verlaufe von Infektionskrankheiten.**

Demonstration des histologischen Befundes einer akuten hämorrhagischen Großhirnenzephalitis mit Hyperämie, Ödem, perivaskulärer Rundzelleninfiltration, an den kleineren Gefäßen lebhafter Proliferation, daneben halbringförmige Hämorrhagien mit Lympho- und Leukozytenansammlungen. Bei anderen Formen ist die Schädigung auf umschriebene Innervationszentren beschränkt. Bei Masern und Windpocken kommen rein zerebellare Bilder vor. Schwierig ist die Enzephalitisdiagnose bei Scharlach, wo thrombolisch-embolische und Degenerationsprozesse sowie Hämorrhagien die beherrschende Rolle spielen und hämorrhagische Syndrome vorkommen. Redner bringt einschlägige typische Fälle: Linksseitige spastische Hemiplegie mit Aphasie, spastische Paraparese der Beine in der dritten Scharlachwoche mit völliger Heilung innerhalb einiger Monate. Weiter Auftreten einer genuinen Epilepsie bei Scharlach und Entstehen eines Parkinsonismus nach Scharlach und eines choriatischen und spinalen Symptomenkomplexes nach Keuchhusten. Im Verlaufe einer Oberlappenpneumonie Ausbildung einer myoklonischen Form der Enzephalitis. Das Problem der spezifisch entzündlichen Entstehung solcher enzephalitischen Syndrome ist noch nicht gelöst. Aktivierung oder Kombination mit einer anderen Erkrankung stehen zur Wahl.

Aussprache.

Zappert (Wien) unterscheidet die verschiedenen Enzephalitisformen voneinander. So verläuft die Encephalitis lethargica anders als die Enzephalitisformen, die zurzeit bei Kindern und Erwachsenen in Wien gehäuft auftreten. Zurzeit herrscht sozusagen eine Enzephalitisbereitschaft im Kindesalter, die zu spontaner Enzephalitis oder zu Folgeerscheinungen nach Infektionskrankheiten führt.

Lust (Karlsruhe) weist auf die derzeitige Häufung postinfektiöser Enzephalitiden nach zahlreichen Infektionskrankheiten, besonders nach Masern, hin. Die Frage der Ätiologie aber bleibt ebenso offen wie bei der postvakzinösen Enzephalitis.

Langer (Prag): Als Grund einer jetzt bestehenden besonderen Krankheitsbereitschaft des Zentralnervensystems kann man kaum, wie *Lucksch* es tut, die Unterernährung durch den Krieg ansehen, weil die Schweiz und andere neutrale Staaten dieselben Bereitschaften aufweisen wie kriegsbetroffene Länder. Die Ursache der Zunahme solcher Krankheiten liegt nicht in der erhöhten Bereitschaft der Kinder, sondern in der größeren Verbreitung des Virus.

Lucksch (Prag) weist darauf hin, daß die Enzephalitis nach denjenigen Krankheiten vor allem vorkommt, die wie die Vakzine ein filtrierbares Virus haben.

Neurath (Wien): Das klinische Bild der postinfektiösen Nervenkrankheiten ist für die verschiedenen Infektionskrankheiten gleich vielgestaltig. Eine besondere Neigung zur Enzephalitis in der Gegenwart braucht nicht angenommen zu werden, da derartiges auch früher vorkam. Die nervösen Komplikationen des Scharlachs fallen meist in die Zeit des zweiten Krankseins.

10. *Freund, Schmitt* und *Wrecsynski* (Breslau): **Untersuchungen über die Verbreitungsweise der Varizellen.**

In einem schwach belegten Säuglingszimmer mit reichlichem, ausgewähltem Schwesternpersonal und Einhaltung strengster A- und Antisepsis nach chirurgischen Regeln wurden in 8 Wochen 14 Säuglinge der Varizellenansteckung ausgesetzt; dabei erkrankten 11 = 80%, so daß im Gegensatz zu den *Schloßmann*schen Anschauungen der Beweis für die Luftübertragbarkeit der Varizellen unter Ausschluß der Kontaktinfektion erbracht ist.

Aussprache.

v. Pirquet (Wien) bestätigt die *Freund*schen Beobachtungen nach den Erfahrungen in seiner Boxenstation. Für Masern gilt Ähnliches wie für Varizellen.

Uffenheimer (Magdeburg) schildert einen Fall von Varizellenübertragung durch die Lüftungsanlage von einem Stockwerk zum anderen.

Rosenstern (Berlin) sah gleichfalls Varizellenübertragung durch den Luftschacht.

Aschenheim (Remscheid) meint, daß die verschiedenen angeblichen Beweise für Luftübertragung von Varizellen und Masern die häufigen Abortiverkrankungen von Erwachsenen nicht berücksichtigen.

Finkelstein (Berlin) hat früher Prodigiosusversuche angestellt, die eine weitgehende Übertragbarkeit von Mikroben durch die Luft beweisen.

Langer (Prag) hält Varizellen für die aus Anstalten am schwersten zu tilgende Infektionskrankheit.

Grosser (Frankfurt a. M.) mißt der Übertragung der Varizellen durch den Luftstrom größere Bedeutung zu als durch das Pflegepersonal.

11. *Kleinschmidt* (Hamburg): **Zur Röntgendiagnostik der Tymushyperplasie.**

Erörterung der Differentialdiagnose zwischen Thymushyperplasie, paratrachealen tuberkulösen und nichttuberkulösen Drüsenschwellungen, Pleuritis mediastinalis superior dextra sowie hochgradiger Füllung der Hohlvenen bei Kehlkopfstenose an Hand von Diapositiven. Der breite Mittelschatten des gesunden, gut genährten Säuglings ist zum Teil auf den in diesem Lebensalter physiologischerweise großen Thymus zurückzuführen. Bei einwandfreier Technik ist der Nachweis einer krankhaften Thymusgröße nur selten zu führen.

Aussprache.

Hochsinger (Wien) findet seit 33 Jahren beim Stridor infantilis immer eine erhebliche Verbreiterung des Thymusschattens. Wesentlich für das



Zustandekommen des Stridors ist die Verdickung des Thymus in der Sagittalebene.

Schall (Homburg a. d. Saar) verlangt Aufnahme in Inspirationsstellung. Die Unterschiede in der Breite des Mittelschattens bei verschiedenem Zwerchfellstand sind so groß, daß sie einen therapeutischen Erfolg vortäuschen könnten.

Reyher (Berlin) weist auf die Bedeutung der frontalen Durchleuchtungsrichtung für den röntgenologischen Nachweis der Thymusdrüsen-Hyperplasie hin.

Gött (Bonn) möchte bei der Diagnose der Thymushyperplasie neben der Durchleuchtung die Aufnahme nicht vernachlässigen.

Frick (Magdeburg) begrüßt es, daß die Röntgendiagnose der Thymushyperplasie wieder zur Erörterung gestellt ist, weil in der Röntgenliteratur Einheitliches nicht existiert. Am vorsichtigsten muß man mit der Diagnosestellung sein beim tuberkulösen Säugling.

12. *Langstein* (Berlin): **Über die Ernährung des gesunden Säuglings lege artis.** (Referat.)

Die Ausführungen beschränken sich auf die Ernährung des gesunden, künstlich ernährten Säuglings. Die Muttermilch bleibt die durch keine andere Methode ersetzbare optimale Ernährungsart. Das Ziel muß sein, möglichst allgemein gültige Ernährungsregeln zu finden, die die Notwendigkeit zum Individualisieren selten machen. Die Milch soll stammen von einwandfreien Kühen, die vitaminreiches Futter, also kein Trockenfutter erhalten. Bei der Milchgewinnung müssen vollendete Sauberkeit und Hygiene in jeder Richtung herrschen. Die Milch soll womöglich roh ins Haus kommen. Wenn aus äußeren Gründen die Milch vorher pasteurisiert werden muß, ist hohes Pasteurisieren dem niedrigen vorzuziehen. Die Verfütterung von Rohmilch hat für den Säugling keinen Vorteil. Wiederholtes Erhitzen allerdings ist bedenklich. Mit einwandfrei hergestellter Trockenmilch läßt sich der Säugling ausgezeichnet ernähren. Vollmilch kommt als Nahrung für den gesunden Säugling nicht in Betracht, auch nicht in der mit Zucker angereicherten Form. Die Milch ist zu verdünnen. Jetzt, wo wieder Milch von ausreichendem Fettgehalt überall zur Verfügung steht, ist für die ersten 8—14 Tage $\frac{1}{3}$ Milch, dann $\frac{1}{2}$ Milch und $\frac{2}{3}$ Milch zu verabreichen mit einer Anreicherung mit Kohlehydrat auf 6—7% der Mischung. Anreicherung mit Fett statt Kohlehydrat auf 2½—3% der Mischung ist statthaft. Anreicherung mit Fett *und* Kohlehydrat kommt für den gesunden Säugling im allgemeinen nicht in Frage und soll Sache der ärztlichen Anordnung sein wegen der Gefahr der Überernährung; wo sie gegeben wird, am besten die Buttermehlnahrung nach *Czerny-Kleinschmidt.* Für die Verhütung von Rachitis und zur Stärkung der Resistenz hat die Buttermehlnahrung beim gesunden Säugling keine Vorzüge. Die Frage, ob durch Zusatz von Milchsäure oder Zitronensäure gesäuerte Milch als Normalnahrung gegeben werden soll, ist noch nicht spruchreif. Buttermilch als Normalnahrung ist zu vermeiden. Vitamine in Form von Fruchtsäften brauchen nie vor dem 3. bis 4. Monat zugefüttert zu werden, im allgemeinen genügt es, sie vom 5. Monat an zu geben. Um dieselbe Zeit fügt man der Nahrung gleichzeitig Fruchtsäfte und einwandfrei zubereitetes Gemüse zu, und gleichfalls um dieselbe Zeit pflegt eine Flaschenmahlzeit durch eine Breimahlzeit ersetzt zu werden.



Die Frage der zweckmäßigsten Rachitisprophylaxe ist zu sehr im Fluß, um hier erörtert zu werden. Was den Nahrungsbedarf angeht, soll man unbedingt an dem Grundsatz der Minimalernährung festhalten. Ein Energiequotient von rund 100 mit Schwankungen von 10 nach oben und unten trifft für den gesunden Säugling das Richtige. Man soll sich hüten, Anstaltsbedürfnisse und Anstaltserfahrungen, besonders in der Kalorienbemessung, auf den gesunden in der Familie lebenden Säugling zu übertragen, und bemüht sein, für diesen mit möglichst einfachen klaren und nicht fortwährenden Schwankungen ausgesetzten Verordnungen auszukommen.

Aussprache.

Stolte (Breslau) wendet ⅓ Milch auch in den ersten Lebenstagen nur selten an. Die fettreichen Gemische sind auch in der Privatpraxis den anderen vorzuziehen.

Rosenbaum (Leipzig) redet ebenfalls der Buttermehlnahrung das Wort.

v. Szontagh (Debreczen) vermißt heutzutage die Verbindung der künstlichen Säuglingsnahrung mit der exakten Kenntnis der Physiologie. Unter bestimmten Verhältnissen kann Rohmilchernährung indiziert sein.

Flachs (Dresden) erlaubt einwandfreie Rohmilch und betont die Wichtigkeit der Minimalernährung.

Kleinschmidt (Hamburg): ⅓ Milch ist in der Anstalt unbrauchbar, in der Außenpraxis bei genügendem Fettgehalt 8—10 Tage lang möglich. Buttermehlnahrung vom Arzt angeordnet hat mehr Vorteile als Nachteile, ist aber für die große Masse der gesunden Säuglinge entbehrlich.

Moll (Wien) führt die guten Erfolge in seiner Anstalt darauf zurück, daß er frische Stallmilch ohne Molkereipassage zur Verfügung hat, die nur ganz kurz aufgekocht werden muß.

Gernsheim (Worms) empfiehlt fettreiche Mischungen mit Einhaltung von großen Nahrungspausen.

Rietschel (Würzburg) möchte Rohmilchverfütterung ganz ablehnen; konzentrierte Ernährung gehört nur in die Klinik. Buttermehlnahrungen unter ärztlicher Kontrolle sind wohl statthaft.

Riehn (Hannover): Für den Ernährungserfolg ist nicht nur das Maß, sondern vor allem die Beschaffenheit des Anwuchses und die Entwicklung in der späteren Kindheit maßgebend.

Noeggerath (Freiburg i. B.): Niedrig pasteurisierte Milch, die nicht überaltert und nicht zu stark durchgeschüttelt ist, kann ungefährdet gekocht werden. Barlowgefahr dürfte nur in den Großstädten bestehen.

Lust (Karlsruhe): Pasteurisierte Milch braucht nur dann nicht mehr zu Hause aufgekocht zu werden, wenn sie in plombierten Flaschen ausgegeben wird. Die Barlowgefahr bei kurz aufgekochter pasteurisierter Milch ist minimal. Die ½-Milch ist auch für das Neugeborene der ⅓-Milch vorzuziehen, da diese oft von den Müttern zu lange beibehalten wird.

Langer (Prag) ist Gegener der Rohmilch für die Säuglingsernährung.

Brüning (Rostock) sah kürzlich 3 Barlowfälle, entstanden durch Ernährung mit doppelt erhitzter Milch (Dauerpasteurisierung in der Molkerei und nachheriges Aufkochen im Haushalt). Die Lieferung einwandfrei deklarierter Rohmilch an den Konsumenten, die im Haushalt zum erstenmal erhitzt wird, ist ein erstrebenswertes Ziel der Säuglingsversorgung.

13. *Opitz* und *Schiff* (Berlin): **Ist die klinische Form der Tuberkulose von der Virulenz der Bazillen abhängig?**

Aus tuberkulösem Material der verschiedensten Formen von kindlicher Tuberkulose (Lungentuberkulose, Miliartuberkulose und Meningitistuberkulose, isolierte Meningitistuberkulose, Halsdrüsentuberkulose, Knochentuberkulose und Polyserositis) wurden Tuberkelbazillenstämme rein gezüchtet und dann in Mengen von $^1/_{100\,000}$, $^1/_1$ Mill., $^1/_{10}$ Mill., $^1/_{100}$ Mill. mg an Meerschweinchen subkutan verimpft. Gleichzeitig wurde dieselbe Menge auf Eierröhrchen übertragen, um festzustellen, wieviel entwicklungsfähige Keime in der verimpften Menge vorhanden waren. Es wurde angenommen, daß es nur dann zu einer Infektion der Tiere kommen könne, wenn die Kultur mindestens eine Kolonie aufwies, oder mit anderen Worten, daß nicht kultivierungsfähige Keime auch nicht imstande sind, eine Infektion zu erzeugen. Diese Annahme erwies sich als richtig. Alle Stämme waren wahrscheinlich Typus humanus. Überall, wo die Tiere nur einen oder wenige Keime bekamen, erkrankten sie an Tuberkulose und zwar in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle an generalisierter Tuberkulose. Wo rechnungsmäßig nur Bruchteile eines Keimes verimpft wurden, sah man entweder keine Infektion oder es erkrankten nur einzelne der Versuchstiere. Auf der Kultur nicht wachsende Keime sind also scheinbar nicht tierpathogen. Bei vollvirulenten Stämmen kommt es selbst bei Verimpfung nur eines einzigen Keimes zu schwerster Generalisierung und mehr oder weniger zu stärkerer oder schwächerer Verkäsung der Lungenherde. Bei verminderter Virulenz fehlt die Verkäsung der Lungenknötchen und ebenso die Beteiligung der axillaren, zervikalen und der gegenseitigen Drüsen; die Generalisierung ist also gering, und unter Umständen sieht man nur eine lokale Infektion. Das Ergebnis der Untersuchungen ist, daß nennenswert abgeschwächte Stämme nicht nur bei gutartigen, sondern auch bei schwerster Tuberkulose gefunden wurden, während andererseits bei gutartigen Formen vollvirulente Stämme nachweisbar waren.

Ob untervirulente Stämme bei der Mehrzahl der Tuberkulosen mit günstiger Prognose vorkommen, läßt sich nicht entscheiden. Es ist also zu schließen, daß für die klinische Erscheinungsform der menschlichen Tuberkulose nicht die Virulenz des infizierenden Stammes maßgebend zu sein braucht, sondern diejenigen endogenen Faktoren des infizierten Individuums, die man als Konstitution, Resistenz und Disposition bezeichnet.

14. *Buschmann* (Bleialf): **Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette.**

Die Versuche *Calmettes* und seiner Mitarbeiter sowie der Nachprüfer haben gezeigt, daß der BCG.-Stamm im Säugetierkörper benigne tuberkulöse Prozesse hervorruft. Dadurch läßt sich eine Schutzwirkung erklären. Eine Schädigung durch die Impfung ist noch nicht beobachtet worden, ebensowenig eine Rückkehr des BCG.-Stammes zum vollvirulenten Stamm. 30 Säuglinge, die nach der Impfung per os seit 2 Jahren in Beobachtung stehen, haben sich gut entwickelt und sind anscheinend frei von Tuberkulose geblieben, trotzdem reichlich Gelegenheit zur Infektion war. In etwa 33,3% war die Tuberkulinprobe positiv geworden.

15. *Chiari* (Wien): **Pathologisch-anatomische Befunde bei nach Calmette geimpften Tieren.**

Meerschweinchen wurden mit dem BCG.-Stamm nach *Calmette* intra-

peritoneal injiziert. Bei einem solchen Tier, das 15 mg BCG. erhalten hatte und 16 Wochen später getötet wurde, fand sich makroskopisch eine ausgedehnte Bauchfell- und Netztuberkulose mit vielen Verkäsungen ohne makroskopische Veränderungen der Leber und der Milz (außer einer leichten Vergrößerung). Mikroskopisch waren in der Leber reichliche Herde, in denen säurefeste Stäbchen nachzuweisen waren. In der Milz fanden sich auch mikroskopisch keine Tuberkel. Die Bauchfelltuberkulose war mikroskopisch am stärksten im Netz. Bei genügender Beobachtungsdauer der Versuchstiere ließen sich in der Umgebung der Tuberkel reichliche bindegewebige Schwielen nachweisen, die man als eine Ausheilung auffassen konnte. Im Gegensatz zu den Angaben von *Calmette* gelang es aber, 3mal aus solchen von Bindegeweben umgebenen Herden Tuberkelbazillen zu züchten, die sich als tierpathogen erwiesen. Es ist also zu folgern, daß der BCG.-Stamm zwar für das Meerschweinchen stark abgeschwächt ist, aber dennoch im tierischen Organismus längere Zeit seine Lebensdauer und Virulenz beibehält und daß man nicht berechtigt ist, ihn als für das Meerschweinchen avirulent zu bezeichnen. Man muß also den BCG.-Bazillus als eine in ihrer Virulenz zwar beträchtlich abgeschwächte, aber doch noch virulente Form des Typus bovinus ansehen.

16. *Nobel* und *Solé* (Wien): **Experimentelle Studien über die Tuberkuloseimmunisierung nach Calmette.**

Ausgedehnte Versuche an Meerschweinchen ergaben, daß der BCG.-Stamm von *Calmette* sicher virulent ist und tuberkulöse Veränderungen zu verursachen mag, an denen das Tier zugrunde gehen kann. Die von *Calmette, Kraus* u. a. behauptete Ausheilung etwa entstandener tuberkulöser Veränderungen ist beim Meerschweinchen nicht mit Sicherheit zu beweisen. Aus Leichenmaterial läßt sich der Stamm weiter züchten und erweist sich bei der Weiterimpfung auf Tiere als virulent. Daher sollte das Verfahren vorläufig noch auf Tierversuche beschränkt bleiben.

Aussprache zu 13—16.

v. Groer (Lemberg) ist es gemeinsam mit *Maternowska* gelungen, durch energische Formolbehandlung Tuberkulin so zu verändern, daß es seine für den allergischen Organismus toxischen Eigenschaften größtenteils oder gänzlich verliert. Solches *Atoxituberkulin* macht keine oder nur eine ganz schwache intrakutane Reaktion, sogar bei Skrofulose; subkutan macht es keine Allgemeinreaktion. Durch Atoxituberkulinbehandlung kann man sogar hyperergische Individuen in ihrer Allergie gegen Tuberkulin wesentlich abschwächen oder die Allergie ganz zum Verschwinden bringen. Es behält also das Atoxituberkulin seine Allergieeigenschaften bei. Eingeengte Glyzerinbouillon wird durch Formol in ihrer Wirkung ebenso verändert.

Noeggerath (Freiburg) beglückwünscht *v. Groer* zu seinen aussichtsreichen Ergebnissen. Die Statistiken *Calmettes* am Säugling überzeugen nicht.

v. Pirquet (Wien) hält die Mitteilung *v. Groers* ebenfalls als sehr bedeutungsvoll, weil sie vielleicht die Tuberkulintherapie in eine neue Phase eintreten lassen wird.

Schloßmann (Düsseldorf) wundert sich über den Mut *Buschmanns*, der entgegen der Warnung des Reichsgesundheitsamtes das noch ganz ungenügende *Calmette*-Verfahren an Kindern anwendet.

Nobel (Wien) hält die Zahl der Kinder, die von *Buschmann* vakziniert wurden, für zu klein, um Schlüsse daraus zu ziehen. Aus der Tatsache, daß ein hoher Prozentsatz solcher Kinder nach der Behandlung Pirquet-positiv wird, ist zu schließen, daß bei ihnen eine Infektion gesetzt wurde.

17. *Nohlen* (Düsseldorf): **Experimentelle Anthrakosis und Tuberkulose.**

Aus Kampfer hergestellter und mit Olivenöl vermengter Ruß einem Versuchstier intravenös injiziert, wird perivaskulär, peribronchial und interstitiell in der Lunge abgelagert. Zum Teil sind die Kapillaren durch Rußölembolie verstopft und es findet sich eine bindegewebige Wucherung um die Rußherde. Das mikroskopische Bild gleicht dem der spontanen Anthrakose. Reichlich Ruß findet sich weiterhin in den regionären Drüsen und in geringerer Menge in manchen Glomerulis der sonst unveränderten Niere. Moribunden Kindern injiziert erweist sich die Rußölaufschwemmung als verträglich und ungefährlich. Histologisch zeigt sich dasselbe Bild wie beim Tierversuch, auch bei tuberkulösen Kindern eine starke Rußablagerung und bindegewebige Wucherungen um die tuberkulösen Herde herum. Therapeutische Versuche an tuberkulösen Kindern ergeben zum Teil weitgehende Besserung des Allgemeinzustandes und des Lungenbefundes ohne Nachteile.

18. *Goebel* und *Herbst* (Halle a. d. S.): **Tuberkulöse Allergie und Masern.**

Während der Masernprodrome flammen alte perkutane Tuberkulinproben auf. Das gleiche, nur vielleicht nicht ganz so gesetzmäßig, tun alte Intrakutanreaktionen. Es ist das Auftreten einer epituberkulösen Infiltration in den Masernprodromen beobachtet worden. Serum, im Prodromalstadium entnommen, bringt bei Dritten alte Perkutanproben zum Aufflammen. Solches Serum vermischt mit Tuberkulin steigert die Tuberkulinwirkung bei intrakutaner Anwendung. Ob diese merkwürdigerweise bisher unbeschriebenen Phänomene zu erklären sind durch eine Überschwemmung des Organismus mit Tuberkulin vom tuberkulösen Herd her oder durch tuberkulinverstärkende Eigenschaften des Masernvirus oder seiner Produkte, ist noch nicht entscheidbar. Die klinische Erfahrung der Aktivierung einer Tuberkulose durch die Masern wird durch diese Erscheinungen verständlich. Es liegt aber die Ursache dafür mindestens ebenso in den Vorgängen des Prodromalstadiums wie in der Anergie nach Ausbruch des Exanthems.

Aussprache.

v. Pirquet (Wien) macht den Vortragenden auf die Vergrößerung von Tuberkulinreaktionen aufmerksam, welche beim Übergang zur Anergie sowohl in der Prodromalzeit der Masern, als auch bei Miliartuberkulose vorkommen.

v. Groer (Lemberg) bestätigt die Tatsache der Aktivierung tuberkulöser Entzündungen im Prodromalstadium der Masern. Er hält die Erscheinung nicht für spezifisch für Masern, denn es gibt Sera, welche ähnliche Verstärkungen der Tuberkulinwirkung bewirken können. Er denkt an eine Steigerung der Toxizität des Masernserums in den Masernprodromen. Die Tatsache der Aktivierung klinisch wahrnehmbarer tuberkulöser Erscheinungen in den Masernprodromen deutet er als negative Phase der nun folgenden Anergie.



19. *Epstein* (Breslau): **Zur Kenntnis des tuberkulösen Initialfiebers.**

Bei vier Säuglingen, die schon in den ersten drei Lebensmonaten mit Tuberkulose infiziert waren und bei denen die Krankheit unter dem Bild der akuten foudroyanten Form der Säuglingstuberkulose noch im ersten Lebenshalbjahr zum Tode führte, war ein Initialfieber nicht nachweisbar. In einer zweiten Gruppe von Fällen bestand zur Zeit der beginnenden Allergie Temperaturanstieg, der als Initialfieber gedeutet werden mußte. Es traten zur Zeit der beginnenden Allergie etwa 27—62 Tage nach der Infektion Temperatursteigerungen bis schließlich 39,5° auf, dann folgte eine 3—10 Tage anhaltende Fieberperiode mit anschließender lytischer Entfieberung. Diese Fälle hatten einen gutartigen Verlauf. Beziehungen zwischen Größe des Lungenherdes und dem Initialfieber schienen nicht zu bestehen. Die Ursache des Fiebers wird in den lokalen Veränderungen der Lunge erblickt. Manchmal bestanden gleichzeitig dyspepsische Erscheinungen. Ein Initialexanthem (*Uffenheimer*) wurde nie beobachtet.

Aussprache.

Uffenheimer (Magdeburg) sieht das Initialfieber regelmäßig von Frühexanthemen begleitet. Es handelt sich stets um Kinder in besonders gutem Allgemeinzustand, so daß Initialfieber und Exanthem als Zeichen einer guten Abwehrkraft anzusehen sind.

20. *Gottstein* (Freiburg i. Br.): **Experimentelle Untersuchungen über Erholung nach der Arbeit.**

Systematisches Studium des Leistungszuwachses im Respirationsversuch fördert die klinische Erkenntnis oft mehr als Grundumsatzbestimmungen. Bei endokriner Hypofunktion (endogene Fettsucht, Hypothyreose) ist vor allem die „Spannungsbreite des Leistungszuwachses" niedrig. Vergleichende Bestimmungen im Sitzen und Liegen, Arbeitsumsatz. Mehr als einmalige Ermüdung interessiert den Kliniker das Verhalten im Arbeitsversuch bei noch unvollständiger Erholung nach erster Arbeit. Hier gibt es drei Typen:

1. Gleicher Verbrauch auch in zweiter Ergometerarbeit.
2. Stufenförmig zunehmender Energieverbrauch auch in aufeinanderfolgenden Erholungsperioden.
3. Hoher Verbrauch in erster Arbeitsphase mit Deckung des O_2-Defizits erst in der Erholung nach zweiter Arbeit.

Für die Prognose kindlicher Infektion ist es oft entscheidend, ob eine zweite Mehrbelastung einen noch unvollständig erholten Organismus trifft.

21. *Baar* (Wien): **Allergische Eosinophilie.**

Die allergische Eosinophilie entbehrt der für anaphylaktische Vorgänge charakteristischen Spezifität. Sie läßt sich beim Meerschweinchen hervorrufen, wenn zur Sensibilisierung und Provokation verschiedene Eiweißkörper verwendet werden und ohne Auftreten von Krankheitserscheinungen; sie ist eine Begleiterscheinung einer unspezifischen Sensibilisierung. Beim Kind folgt die nach Seruminjektionen auftretende Eosinophilie den von *Pirquet-Schick* für die Serumkrankheit festgestellten Gesetzen. Man kann unterscheiden eine normale und eine beschleunigte Eosinophiliereaktion. Beim normalen Kind tritt die Eosinophilie mit dem Abklingen der Serumkrankheit auf. Zu Beginn der Serumkrankheit sind

die Eosinophilen vermindert; auch ohne Erscheinen einer Serumkrankheit kann es zu der entsprechenden Zeit zu einer normalen Eosinophiliereaktion kommen. Die beschleunigte Eosinophiliereaktion verläuft oft in mehreren Schüben; sie tritt auf nicht nur bei Kindern, die zum wiederholtenmal Serum bekamen, sondern auch nach der ersten Serumgabe in der Rekonvaleszenz verschiedener Infektionskrankheiten, besonders von Scharlach und Masern, ferner bei Nephrosen, nach Resorption größerer Hämatome und bei Kindern mit allergischen Erkrankungen. Bei allen diesen Zuständen beweist sie eine unspezifische Sensibilisierung. Kinder mit exsudativer Diathese zeichnen sich durch die Intensität der stets beschleunigten Eosinophiliereaktion und durch die Labilität des Eosinophilenbestandes aus.

Aussprache.

Mayerhofer (Zagreb) erinnert an seine jüngst veröffentlichten Versuche zusammen mit *Krajnović* über das Erythema toxicum neonatorum, das er als Ausdruck einer Allergie der ersten Lebenszeit auffaßt.

22. *Abels* (Wien): **Weitere Daten über die angeborene Ossifikationsschwäche.**

Alle angeborenen Gewebsrückständigkeiten und besonders die des Knochensystems, wie Erweichungen und Lückenbildungen am Schädel, sind mit einer Tendenz zu allgemeiner Unterentwicklung des Körpers vergesellschaftet. Ein neues Kriterium der angeborenen insuffizienten Verknöcherung ist ein starkes, manchmal fast kegelförmiges Vortreten der Scheitelbein- und Stirnbeinhöcker, das sich häufig mit Lückenbildungen, Asymmetrien usw., also Ausdrucksformen der Ossifikationsschwäche verbindet. Eine weitere symptomatologische Besonderheit ist der sogenannte Parietalspalt, der stets neben oder an Stelle der Kuppenweichheit auftritt. Die lokalisierten Schädelweichheiten sind typisch angeordnet. Ihre Hauptorientierungslinie ist gewöhnlich schräg zur Längsachse des Schädels gestellt und stimmt mit der Lagerung der mütterlichen Linea inominata zum kindlichen Schädel überein. Neben konstitutiven Momenten sind also mechanische Faktoren für die Lokalisation der Lückenbildungen verantwortlich.

Aussprache.

Neurath (Wien) stellt die konstitutionelle Grundlage für die Entstehung der angeborenen Skelettanomalie am Schädel vor den mechanischen Momenten stark in den Vordergrund.

Wieland (Basel): Das Zustandekommen des angeborenen Weichschädels ist noch ungeklärt. Sicher handelt es sich dabei nicht um Rachitis. Eine Disposition mit Schädelweiche behafteter Kinder zu späterer Rachitis besteht höchstens für die Weichschädelkinder, die Zeichen von endogener (konstitutioneller) Schwäche wie Untergewicht zeigen.

Hochsinger (Wien): Wenn nur mechanische Momente für die Kuppendefekte verantwortlich wären, müßten sie noch viel häufiger vorkommen, als es ohnehin der Fall ist. Solche Kinder zeigen, wenn man sie weiter beobachtet, eine entschiedene Rachitisdisposition.

Goebel (Halle) macht auf demnächst erscheinende Untersuchungen von *Greiff* aufmerksam, nach denen Neugeborene mit Ossifikationsdefekten häufiger einen erniedrigten Serumphosphatspiegel haben als andere Neugeborene. Das spricht für eine Rachitisdisposition dieser Kinder.



Fischl (Prag): Bei der verschiedenen Häufigkeit der ersten und zweiten Hinterhauptslage läßt sich vielleicht durch den Nachweis prozentualer Unterschiede in der Anordnung von weichen Stellen am Schädel die Lehre von der mechanischen Entstehung der Ossifikationsdefekte stützen.

Abels (Wien) (Schlußwort): Die Wichtigkeit mechanischer Ursachen für die Entstehung der Schädelweichheiten geht hervor aus dem nahezu völligen Fehlen von Ossifikationsdefekten bei in Beckenendlage geborenen Kindern.

23. *Fanconi* (Zürich): **Beiträge zum Chemismus und zur Hämatologie des Herterschen Infantilismus.**

Bei schwerem *Herter*schen Infantilismus findet sich regelmäßig eine weitgehende Demineralisation des Blutes: Serumphosphat bis 0,77 mg-%, Serumkalk bis 4,22 mg-%, Serumeiweiß bis 3,82%. Die Chloride sind selten vermindert, manchmal sogar etwas erhöht. Im Harn ist sowohl die Ausscheidung des NH_3 als auch die der organischen Säuren deutlich erhöht (intermediäre Azidosis), dagegen die Phosphatausscheidung im Urin zugunsten der im Stuhl vermindert. Dementsprechend ist auch der Säureüberschuß und die P_h des Urins herabgesetzt. Es bestehen also weitgehende Ähnlichkeiten zwischen der *Herter*schen und der rachitischen Stoffwechselstörung. Der Nüchternblutzuckerwert ist bei ein und demselben Patienten sehr inkonstant (145 bis 71 mg-%). Die Zuckerkurve nach oraler Dextrosedarreichung verläuft manchmal paradox: Statt anzusteigen, sinkt sie unter den Nüchternwert. In manchen Fällen von hämorrhagischer Diathese bei *Herter* bestanden weder Zeichen von Skorbut noch von Angiomalakie, dagegen dieselbe Störung des Gerinnungsvorganges wie bei der erblichen Hämophilie.

Aussprache.

Mautner (Wien): Die Phosphorbestimmungen *Fanconis* stehen im Widerspruch zu den Resultaten *Vollmers*, der bei der Coeliakie nie Rachitis und stets normale Phosphorwerte fand.

Lehndorff (Wien): Bei den hämorrhagischen Katastrophen in diesen Zuständen spielen Gefäßschädigungen eine größere Rolle als morphologische oder chemische Veränderungen des Blutes. Durch den chronischen Hungerzustand kommt es zu einer Angiomalakie.

Opitz (Berlin) fordert wegen der Ähnlichkeit der erwähnten Blutbefunde und der Vermehrung der Chloride auf, nach der bei der Hämophilie vielfach fehlenden trypanoziden Serumsubstanz zu suchen.

Moll (Wien) hält den Phosphatspiegel des Blutes für direkt abhängig von der Nahrungsaufnahme, so daß Schwankungen des Phosphatspiegels bei verdauungsschwachen Kindern nicht wunder zu nehmen sind. Bei mit Milch ernährten Kaninchen wurde ein dem *Herter*schen sehr ähnlicher Zustand beobachtet, dem vorausgeht eine galvanische Übererregbarkeit ohne sonderliche Änderung des Blutphosphatspiegels. Dagegen weisen die Tiere 3mal größere Epithelkörperchen auf als die Kontrollen.

Fanconi (Zürich) (Schlußwort): Die Serumphosphatbestimmungen sind Nüchternwerte.

(Schluß im nächsten Heft.)



I.

(Aus der Heidelberger Kinderklinik.)

Stoffwechselwirkung und klinische Verwendbarkeit des Epithelkörperchenhormons (Collip).

Von

TH. BREHME und P. GYÖRGY.

Der tetanische Symptomenkomplex als klinische Einheit stellt einen besonderen, gut charakterisierbaren Erregbarkeitszustand der Nerven und der Muskeln dar, der auf verschiedene Weise zustande kommen kann. Dementsprechend kennen wir eine ganze Reihe von ätiologisch und pathogenetisch differenten, klinisch jedoch — von geringen Abweichungen abgesehen — identischen Tetanieformen. Wir brauchen außer der uns besonders geläufigen Tetanie der Säuglinge, nur an die idiopathische Tetanie der Erwachsenen (Arbeits-, Graviditäts-, Laktationstetanie), an die parathyreoprive Tetanie, an die Magentetanie, an die experimentelle und die neurotische Atmungstetanie, an die Guanidin-, Bikarbonat-, Phosphattetanie zu erinnern. Die klinische Einheit dieser verschiedenen Tetanieformen hat man in der Tetanielehre schon seit langer Zeit auf eine spezifische physiko-chemische Milieuänderung innerhalb des intermediären Stoffwechsels, und zwar auf eine Verschiebung des bekannten *Loeb*schen Quotienten, $\frac{Na + K}{Ca + Mg}$ zurückgeführt [1]). Jede Erhöhung des Quotienten, auf welche Weise sie auch erfolgen mag, d. h. auch bei verschiedener Ätiologie und Pathogenese, soll im Sinne der *Loeb*schen Anschauungen die Erregbarkeit der Muskeln und Nerven stark erhöhen und schließlich eine tetanische Reaktion bedingen.

In den letzten Jahren wurde auf Grund von Überlegungen und analytischen Befunden einem einzelnen Glied des *Loeb*schen Quotienten, und zwar dem Ca, eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Man wies darauf hin, daß für den Kalk die

[1]) Vgl. *Aschenheim,* Erg. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 17. 1919.



analytisch bestimmbare absolute Größe unter den im Organismus herrschenden Bedingungen nicht mit dem physiologisch aktiven (ionisierten) Anteil identisch ist. Für die Ermittlung des letzteren müssen vielmehr die Ionisationsverhältnisse des Kalkes berücksichtigt werden. Wenn auch trotz zahlreicher, sehr eingehender theoretischer und experimenteller Untersuchungen die Frage der Kalkionisation im Blut und in den Geweben heute noch keineswegs als geklärt angesehen werden kann, und wir somit glauben, vom Standpunkte des Klinikers auf die Wiedergabe der noch nicht einheitlich herauskristallisierten Anschauungen verzichten zu können, so dürfen wir wohl andererseits an der schematischen Formel des einen von uns (G):

$$Ca = f \frac{H}{HCO_3, HPO_4}$$

dennoch festhalten, die die physiologisch wichtigsten Faktoren der Ca-Ionisation in Erweiterung der bekannten *Rona-Takahashi*schen Gleichung für unsere Zwecke, auch in Anbetracht der neuen Forschungen, sehr zweckmäßig zur Darstellung bringt. Diese Formel dient indessen nur qualitativen Zwecken, und um diese Einschränkung auch äußerlich erkennbar zu machen, geben wir der Gleichung den Charakter einer mathematischen Funktion (f).

Die nähere Analyse der verschiedenen tetanischen Manifestationen hat uns gelehrt[1]), in der verminderten Ca-Ionisation, wie sie in ihren verschiedenen Faktoren durch die obige schematische Formel genau gekennzeichnet ist, eine meist übergeordnete Bedingung der tetanischen Reaktion zu erblicken. Die Anwendbarkeit des ursprünglichen *Loeb*schen Quotienten auf die Tetanielehre darf jedoch trotzdem nicht durch den Kalk, dieses eine Glied seines Nenners, als erschöpft betrachtet werden. Es erhebt sich vielmehr die Frage, ob nicht dem Na, K und Mg für das Zustandekommen des tetanischen Übererregbarkeitszustandes ebenfalls eine pathologische Bedeutung zugesprochen werden muß. Für das Na war dieser Beweis bisher noch nicht mit Sicherheit zu erbringen[2]). Demgegenüber steht aber die tetanigene Wirkung des Kaliums und der antitetanigene, erregbarkeitshemmende Effekt des Magnesiums ohne Zweifel. Berücksichtigen wir noch die gleichfalls erregbarkeitsdämpfende Wirkung der Hyperosmose, z. B. im Anschluß an Injek-

---

[1]) Vgl. *György-Kappes-Kruse*, Ztschr. f. Kinderh. 41. 1926, auch *Freudenberg-György*, ebenda. 44. 1927.

[2]) Siehe *György* in *Stepp-György*, Avitaminosen. S. 325. Verlag Springer. Berlin 1927.

tionen von Salzlösungen (*Joseph-Meltzer, Mac Callum, György* u. a.), so lassen sich die erweiterte *Rona-Takahashi*sche Gleichung und der ursprüngliche *Loeb*sche Quotient in folgender, vereinfachter Formel zusammenfassen (ohne „körperfremde" Ionen):

$$\frac{\text{K, Phosphate, OH, } HCO_3}{\text{Ca, Mg, H, Hyperosmose}}.$$

Nicht allein die in das Gebiet der Pathologie gehörigen tetanischen Reaktionen, sondern auch der physiologische Erregbarkeitszustand der Nerven, Nervenzentren und der Muskeln werden durch diesen Quotienten bestimmt: *Die im Zähler befindlichen Ionen erniedrigen, die im Nenner dagegen erhöhen die Intensitätsschwelle des Reizminimums.* Auf die gesonderte Betrachtung und die entsprechende Synthese humoraler und zellulärer Bedingungen soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden; eine genaue Analyse der tetanischen Manifestation ist in gegebenem Falle allerdings nur auf diese Weise zu erbringen.

Betrachten wir den erweiterten *Loeb*schen Quotienten, so wird uns leicht verständlich, daß eine tetanigene Erhöhung des Quotienten auf verschiedenen Wegen, d. h. in der Tat bei wechselnder Ätiologie und Pathogenese eintreten kann. Bei der infantilen Tetanie in ihrer *manifesten* Form wirken mehrere Komponenten an der erforderlichen Verschiebung des erweiterten *Loeb*schen Quotienten mehr oder minder gleichzeitig mit: erstens Hypocalcämie, zweitens eine meist relative, seltener auch absolute Phosphatstauung, und drittens eine krisenhaft auftretende alkalotische Umstimmung des Säurebasenhaushaltes bei einer, auch im anfallsfreien Stadium *anaziden* oder *kompensiert alkalotischen* Stoffwechsellage. Überblicken wir nun die verschiedenen weiteren Tetanieformen, so begegnet uns außer bei der idiopathischen Tetanie der Erwachsenen nur bei der parathyreopriven Tetanie die gleiche physiko-chemische Milieuveränderung, wie bei der infantilen Tetanie. Diese auffallende Übereinstimmung der physiko-chemischen Befunde bei der idiopathischen Tetanie der Kinder (und der Erwachsenen) einerseits, und der parathyreopriven Tetanie andererseits könnte man durch die, experimentell allerdings zunächst noch unbewiesene Annahme einer Funktionsabschwächung der Epithelkörperchen bei den idiopathischen Tetanieformen, — wie dies bereits vor etwa zwei Jahrzehnten von *Escherich* vertreten wurde, — dem Verständnis näher bringen, und somit diese zwei großen Tetaniegruppen gewissermaßen auf einen gemeinsamen Nenner bringen. Bei dieser

Einstellung, auf deren experimentelle Berechtigung wir weiter unten noch näher einzugehen haben werden, dürfte die Physiologie der Epithelkörperchen für uns von speziellem Interesse sein.

In der Lehre von der Epithelkörperchenfunktion hat die erst vor kurzem erfolgte Entdeckung des Epithelkörperchenhormons einen erheblichen Wandel geschaffen. Die alte Streitfrage, ob den Epithelkörperchen eine innere Sekretion in engerem Sinne, oder aber nur eine entgiftende Tätigkeit Autotoxinen, wie z. B. dem Guanidin und seinen Derivaten, sowie enterogenen Fäulnisgiften gegenüber zukommt, ist mit dem Nachweis eines spezifischen Epithelkörperchenhormons zugunsten der ersteren Annahme entschieden worden. Etwa gleichzeitig und unabhängig voneinander haben *Berman*, *Collip* und *Hanson* und ihre Mitarbeiter aus tierischen Epithelkörperchen einen sehr aktiven Extrakt gewonnen, dessen Hauptwirkung in der Erhöhung des Serumkalkspiegels liegt. *Collip* gelang es, sein Verfahren auch handelstechnisch auszubauen; im sogenannten „Parathormone“ (Eli, Lilly & Co., Indianapolis, U.S.A.) besitzen wir eine, nach dem *Collip*schen Originalverfahren dargestellte und genau titrierte Epithelkörperchenhormonlösung; wir sprechen demgemäß kurz von einem „Collip-Hormon“[1]).

Zu den bereits von *Collip* und seinen Mitarbeitern erkannten und nachgewiesenen Folgeerscheinungen einer wirksamen Epithelkörperchenhormondosis gehört, sowohl bei parathyreopriven, wie bei normalen Hunden, eine mehr oder minder starke Erhöhung des Serumkalkspiegels. Bei normalen Tieren nimmt unter dem Einfluß des Hormons der Serumkalkwert übernormale Werte an, besonders leicht nach wiederholten, in kurzen Intervallen nacheinander erfolgten hohen Dosen. Erreicht der Serumkalkspiegel besonders hohe Werte, bei Hunden etwa bei 20 mg-%, so treten schwere Vergiftungserscheinungen auf, der sogenannte hypercalcämische Symptomenkomplex: Blässe, Erbrechen, Apathie, Schläfrigkeit, mangelhafte Zirkulation,

[1]) Siehe Literatur: *Collip*, J. Biol. Chem. 63. 1925. — *Collip-Clark-Scott*, ebenda. 63. 1925. — *Collip-Clark*, ebenda. 64. 1925. — *Collip*, Ann. of clin. med. 4. 1925. — *Collip*, Amer. J. Physiol. 72. 1925. 76. 1926. — *Berman*, Proc. soc. exp. biol. a. med. 21. 1924 u. Amer. J. Physiol. 75. 1926. — *Hanson*, Milit. Surgeon. 21. 1924. Proc. soc. exp. biol. a. med. 22. 1925. — *Hjort-Robison-Tendick*, J. Biol. Chem. 65. 1925. — *Hjort-North-Tendick*, ebenda. 67. 1926. Vgl. auch das Referat von *H. Süßmann*, Arch. f. Kinderh. 81. 1927.

Nierenstörung, Bewußtseinstrübung bis Bewußtlosigkeit, schließlich Exitus. Eine Hypercalcämie kann nach Überdosierung des Hormons nicht nur bei normalen, sondern auch bei parathyreopriven, vorher also hypocalcämischen, Tieren auftreten, in letzterem Falle naturgemäß erst nach Überschreitung des Normalbezirks.

Die Hypercalcämie spielt bei der Überdosierung des Epithelkörperchenhormons die gleiche Rolle, wie die Hypoglykämie bei der des Insulins. Eine fortlaufende Kontrolle des Serumkalkspiegels oder — dies zumindest annähernd — die physiologische Standardisierung einer Epithelkörperchenhormonlösung in bezug auf ihre serumkalkerhöhende Wirkung dürfte uns bei der Verwendung des Mittels vor dem Eintritt schwerer Vergiftungserscheinungen ebenso schützen, wie die Verfolgung des Zuckerspiegels und der bekannte Titerwert des verwandten Präparates im Beispiel des Insulins. Das Collip-Hormon wird nach Kalkeinheiten dosiert, und zwar ist eine Einheit der hundertste Teil der Dosis, die bei einem Hunde von 20 kg Gewicht injiziert, nach 15 Stunden den Kalkspiegel des Serums um 5 mg-% erhöht.

Mit der Steigerung des Serumkalkes unter dem Einfluß des Collip-Hormons wird die erste der drei von uns als besonders wichtig bezeichneten physiko-chemischen intermediären Milieuveränderungen beim Funktionsausfall der Epithelkörperchen behoben. Wie steht es nun aber mit den zwei weiteren tetanigenen Bedingungen: mit der Phosphatstauung und mit dem besonderen Verhalten des Säurebasenhaushaltes? In den bisher vorliegenden, zunächst noch spärlichen Literaturangaben finden sich in dieser Hinsicht keine oder nur unvollständige, z. T. auch unklare Hinweise. Nach *Collip* und seinen Mitarbeitern bleibt bei normalen und auch bei parathyreopriven Tieren der Phosphatspiegel nach Hormongaben zunächst unverändert, ebenso auch die Alkalireserve. Erst im letzten hypercalcämischen Vergiftungsstadium fand *Collip* eine deutliche Verminderung der Alkalireserve, die er als Azidose deutete. Gleichzeitig nimmt der Phosphatspiegel, nicht wie vielleicht erwartet ab, sondern zu. In diesem Phosphatanstieg, dem dann stets ein leichtes Absinken des stark erhöhten Serumkalkgehaltes zu folgen pflegt, möchte *Collip* eine Schutzmaßnahme des Organismus gegen die drohende hypercalcämische Vergiftung erblicken. Unseres Erachtens steht indessen diese terminale Erhöhung der Serumphosphatwerte mit dem Hormoneffekt in keinem *direkten* Zu-

sammenhang; wir möchten sogar auch die *Collip*sche Annahme von der „Selbstregulierung" in diesem Falle als den Tatsachen nicht vollkommen gerecht werdend ansehen. So wies schon *Taylor*[1]) darauf hin, daß dieses schwerste hypercalcämische Vergiftungsstadium durch den terminalen Phosphatanstieg und die leichte reziproke Kalkabnahme nicht gemildert, sondern verstärkt, oft direkt eingeleitet wird. Weiterhin verdanken wir bereits *Collip* den Nachweis einer Nierenschädigung und einer gleichzeitig mit dem Phosphatanstieg zutage tretenden Reststickstofferhöhung im Blut. Da wir nun aber aus dem Chemismus der Urämie wissen, daß Phosphatstauung, reziproke Serumkalkerniedrigung, Reststickstofferhöhung und Azidose eben die Kardinalsymptome der Urämie darstellen, so möchten wir im terminalen Vergiftungsbild, wie es nach Überdosierung von Epithelkörperchenhormon in Erscheinung tritt, den *urämischen* Komponenten eine entscheidende Bedeutung zuerkennen. Die Nierenschädigung selbst steht vermutlich mit der Hypercalcämie, d. h. mit der Kalkvergiftung und demnach mit dem Hormoneffekt in kausaler Beziehung.

Angesichts dieser sekundären unspezifischen „urämischen" Faktoren dürfte sich der Chemismus des urämischen Vergiftungsstadiums kaum zur Charakteristik des Hormoneffektes eignen. Nach den einschlägigen, spezifisch-chemischen Milieuveränderungen unter dem Einfluß von Collip-Hormongaben müssen wir vielmehr noch im prätoxischen Stadium fahnden. Hier haben aber die bereits erwähnten tierexperimentellen Forschungen *Collips* und seiner Schule keine sicheren Veränderungen innerhalb des Phosphat- und des Säurebasenhaushaltes ergeben: allein die Hypercalcämie war stets stark ausgeprägt. Bei Erwachsenen haben neuerdings auch *Cantarow-Caven-Gordon*[2]) nach Hormongaben wohl eine mehr oder minder deutliche Hypercalcämie, aber kein konstantes Verhalten des Serumphosphatspiegels und der Blutalkalireserve beobachtet. Wenn auch in der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Fälle die Alkalireserve des Blutes unter dem Hormoneinfluß eine leichte, aber deutliche Tendenz zur Abnahme zeigte, so konnten gelegentlich auch Erhöhungen festgestellt werden. Dementsprechend zögern die Autoren mit Recht, aus der wohl häufigeren Verminderung der Alkalireserve eine Gesetzmäßigkeit

[1]) *Taylor*, Amer. J. of Physiol. 76. 1926.
[2]) *Cantarow-Caven-Gordon*, Arch. intern. Med. 38. 1926.

oder sogar eine Azidose herauslesen zu wollen. Es wäre aber trotzdem durchaus verfehlt, nur im Hinblick auf das inkonstante Verhalten der Alkalireserve nach Epithelkörperchenhormongaben eine spezifische Beeinflußbarkeit des Säurebasenhaushaltes überhaupt in Abrede zu stellen. Selbst wenn die Alkalireserve unverändert bleibt, wie es in den Untersuchungen von *Collip* fast regelmäßig und in denen von *Cantarow-Caven-B. Gordon* sehr häufig der Fall war, kann doch eine Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes gegen die saure Seite zu stattgefunden haben. Wir brauchen nur an die Untersuchungen von *Gollwitzer-Meier*[1]) zu erinnern, aus denen eindeutig hervorgeht, daß die erregbarkeitshemmende Wirkung des Kalk-Ions auch für die Tätigkeit des Atemzentrums Geltung hat. Nimmt aber die Atemfrequenz bei der Hypercalcämie nach Collip-Hormongaben infolge der verminderten Erregbarkeit des Atemzentrums ab, so muß dann der Gesamt-CO_2-Gehalt des Blutes mehr oder minder stark ansteigen. Treten gleichzeitig im intermediären Stoffwechsel saure Zwischenprodukte, die sonst die Alkalireserve zu senken pflegen, in erhöhter Menge auf, so kann die erste Komponente, die Erregbarkeitsverminderung des Atemzentrums mit der erwarteten Folge der CO_2-Stauung oft gar nicht zum Vorschein kommen: beide Faktoren heben sich gleichzeitig entweder völlig, oder zumindest in weitgehendem Maße auf. Eine unveränderte Alkalireserve ist — worauf *Freudenberg* und der eine von uns schon seit Jahren wiederholt hingewiesen haben — noch kein sicheres Kriterium eines unbeeinflußten Säurebasenhaushaltes. Die Frage läßt sich nur durch Bestimmung der wahren Blutreaktion und der Säureausscheidung im Urin eindeutig entscheiden. Freilich können in unserm speziellen Fall auch einige indirekte Beweismomente in Betracht gezogen werden. So deutet der bereits von *Collip*, und neuerdings besonders eindrucksvoll von *Stewart-Percival*[2]), demonstrierte Antagonismus zwischen Epithelkörperchenhormon und Bikarbonat, mit anderen Worten: die Unterdrückung der Hypercalcämie durch Bikarbonatgaben weist mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine azidotische Wirkung des Epithelkörperchenhormons hin, die durch das Bikarbonat neutralisiert wird. In ausgedehnten, unter Beobachtung sämtlicher Fehlerquellen ausgeführten Stoffwechseluntersuchungen an normalen Hunden fanden

---

[1]) *Gollwitzer-Meier*, Zeitschr. f. ges. exp. Med. 40. 1924.
[2]) *Stewart-Percival*, The Bioch. Journ. 21. 1927.

Greenwald-Groß[1]) nach hohen, und längere Zeit gegebenen Hormondosen eine starke Phosphat- und Kalkausschwemmung, mit auffälliger Bevorzugung des Nierenweges. *Greenwald*[2]), der bekanntlich eine Beteiligung des Säurebasenhaushaltes in der Genese der tetanischen Stoffwechselstörung seit Jahren hartnäckig in Abrede stellt, führt diesen auffälligen Befund auf ein eigentümliches, näher nicht definierbares Vermögen des Collip-hormons, Kalkphosphate aus den Knochen in Lösung zu bringen, zurück. Die in der Blutflüssigkeit vermehrt kreisenden Kalkphosphate sollen dann hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden werden. Gegenüber dieser wenig begründeten Auffassung würde die Berücksichtigung des Säurebasenhaushaltes unseres Erachtens eine viel einfachere, und auch mit bereits bekannten Besonderheiten des Kalk- und Phosphatstoffwechsels in sehr gutem Einklang stehende Erklärung für die von *Greenwald* und *Groß* entdeckte Verschlechterung der Kalk- und Phosphatbilanz nach Collip-Hormongaben ergeben. Exogene Zufuhr von Säuren und auch die meisten endogenen Azidosen bewirken nach übereinstimmenden älteren Literaturangaben eine erhöhte Ausscheidung von Kalk und Phosphaten, und auch hier vornehmlich durch die Nieren. Wir brauchen also für das Collip-Hormon keine unklare, löslichkeitsfördernde physiko-chemische Wirkung für Kalksalze anzunehmen; auch eine gewöhnliche azidotische Umstimmung des Stoffwechsels dürfte eine Verschlechterung der Kalk- und Phosphorbilanz zwangsläufig zur Folge haben. Hiermit soll indessen keineswegs behauptet werden, daß auch die Hypercalcämie nur eine Funktion des Säurebasenhaushaltes darstelle. Wir müssen weiterhin mit der Möglichkeit rechnen, daß die azidotische Wirkung beim Epithelkörperchenhormon den Kalk- und Phosphatstoffwechsel nur deswegen so stark belastet, weil sie vermutlich in erster Linie im Knochengewebe selbst lokalisiert ist. *Greenwald-Groß* haben in ihren erwähnten Untersuchungen die Säureausscheidung als einen möglicherweise maßgebenden Faktor nicht beachtet. Nach *Taylor*[3]) soll jedoch tatsächlich die Säureausscheidung nach Collip-Hormongaben bei Tieren stark erhöht sein. Wir müssen in diesem Zusammenhang auch an die Untersuchungen *Vollmers* erinnern, der mit einem freilich kaum oder nur wenig spezifisch wirksamen Parathyreodin-Präparat (Glandol der chemi-

[1]) *Greenwald-Groß*, J. of biol. Chem. 66. 1925.

[2]) *Greenwald*, J. of biol. Chem. 67. 1926.

[3]) l. c.

schen Werke Grenzach) bei gesunden Kindern eine erhöhte Säureausscheidung im Urin und somit eine azidotische Umstimmung des Stoffwechsels erzielen konnte. Direkte H-Ionenkonzentrationsbestimmungen im Blute nach Collip-Hormongaben haben nur *Hastings-Sendroy jr.*[1]) in einem einzigen Falle (bei einem Erwachsenen mit Nephritis) ausgeführt und eine starke Säuerung bei unverändertem Gesamt-CO_2-Gehalt des Blutes ermittelt. Dieser, nach Abschluß unserer eigenen Untersuchungen mitgeteilte Befund entspricht somit vollkommen unseren Erwartungen.

Was nun noch den dritten Faktor, die Phosphatstauung anlangt, so besitzen wir bisher außer den *Greenwald-Groß*schen Stoffwechseluntersuchungen keine positiven Befunde.

Angesichts dieser, wenigstens in bezug auf das Säurebasengleichgewicht und die Phosphatstauung keineswegs geklärten Verhältnisse, erschien es uns wünschenswert, die Epithelkörperchenhormonwirkung auf den Stoffwechsel bei gesunden und tetanischen Kindern einer eingehenden Analyse zu unterziehen. Wir hofften auf diese Weise auch für die klinisch-therapeutische Verwendbarkeit des Mittels genaue Anhaltspunkte zu gewinnen, zumal die bisher vorliegenden Literaturangaben keine endgültige Stellungnahme gestatten. Wohl konnten *Collip* und *Leitch*[2]), *Park*[3]), *Beumer-Falkenheim*[4]), *Rohmer*[5]) in je einem, *Petty-Stoner-Schaffer*[6]) in drei, und *Hoag-Rivkin*[7]) in vier Fällen von kindlicher Tetanie über eine klinisch günstige Beeinflussung des Übererregbarkeitszustandes berichten. Allein die genaue Durchsicht der Protokolle läßt doch gewisse Zweifel an der Sicherheit und Konstanz der Hormonwirkung, im besonderen bezüglich der Wiederherstellung des tetanisch veränderten Blutchemismus aufkommen. So zeigen die Serumkalkwerte bei *Petty-Stoner-Schaffer* nach 14tägiger Behandlung mit Collip-Hormon (von täglich 15 bis 20 Einheiten) im Falle 1 eine Steigerung von 6,0 nur auf 6,8, bei Fall 2 von 5,5 nach 10 Tagen auf 6,0 mg-%, d. h. die Kalkwerte blieben fast unverändert. In dem von *Rohmer* mitgeteilten Fall von Spättetanie bei einem 6 Jahre alten Kinde

---

1) *Hastings-Sendroy*, J. Biol. Chem. 71. 1927.
2) *Collip-Leitch*, Canad. Med. Ass. J. 15. 1925.
3) *Park*, Revue française de pédiatr. 1. 1926.
4) *Beumer-Falkenheim*, Münch. med. Woch. 1926.
5) *Rohmer*, Bull. soc. pédiatr. de Paris. 24. 1926.
6) *Petty-Stoner-Schaffer*, Therap. Gaz. 50. 1926.
7) *Hoag-Rivkin*, Journ. Amer. Med. Assoc. 86. 1926.

nahm der Serumkalkwert von 8,0 nur bis 8,8 mg-% zu. Trotz dieser geringen Erhöhung des Serumkalkspiegels sind in allen diesen Fällen die klinischen tetanischen Symptome unter der Hormonbehandlung verschwunden. Diese auffallende Tatsache gestattet kaum eine andere Auslegung, als daß das Epithelkörperchenhormon außer der Serumkalkerhöhung auch noch in anderer Hinsicht antitetanigen wirken muß, wobei wir in erster Linie wiederum an eine azidotische Umstimmung des Stoffwechsels denken müssen. In den Fällen von *Collip-Leitch, Park, Beumer-Falkenheim* und *Hoag-Rivkin* erreichten übrigens die Serumkalkzahlen nach Epithelkörperchenhormongaben normale Werte. Diese Unterschiede in der Beeinflussung des Serumkalkspiegels durch das Collip-Hormon können nur z. T. auf Dosierungsdifferenzen zurückgeführt, vielmehr müssen auch noch individuelle Besonderheiten des Präparates und des behandelten Organismus in Betracht gezogen werden. Was nun die Dosierung anlangt, so gehen die Angaben der verschiedenen Autoren sehr stark auseinander. *Collip* empfiehlt 10 Einheiten (d. h. 0,5 ccm der üblichen Parathormon-Packung) als erste Gabe; *Petty-Stoner-Schaffer* haben in 3 gleichen Teildosen 15 bis 50 Einheiten subkutan injiziert. *Hoag-Rivkin* haben besonders hohe Dosen verwendet, nach folgendem Schema: Um eine Erhöhung des Blutkalkgehaltes um 1 mg zu erreichen, muß man 5 Einheiten Extrakt pro Kilogramm Körpergewicht injizieren. Die berechnete Gesamtmenge der Hormonlösung, z. B. bei einem ursprünglichen Serumkalkwert von 7 mg-% im ganzen 15 Einheiten pro Kilogramm, soll in gleichen Teilen innerhalb 24—36 Stunden in 4—6stündigen Intervallen appliziert werden. Zeichen von Hypercalcämie nach Collip-Hormon sind bei Menschen, nach den obigen Untersuchungen auch bei Kindern bisher nicht beobachtet worden, trotz der gelegentlich sehr hohen verwandten Dosen. Bei gesunden Erwachsenen konnten *Cantorow-Caven-B. Gordon* nach 15 Einheiten von Collip-Hormon eine deutliche, allerdings nicht sehr konstante Serumkalkerhöhung nur in den ersten 6 Stunden nach der Injektion beobachten, nach 15 Stunden war die Wirkung in der Regel bereits völlig abgeklungen.

Im folgenden soll nun über unsere eigenen Versuche und Beobachtungen berichtet werden. Die Untersuchungen erstrecken sich auf Blut-, Harn- und Stuhlanalysen bei normalen und tetanischen Kindern. Bestimmt wurden in der Blutflüssigkeit der Serumkalk nach *Kramer-Tisdall,* der anorganische

Phosphor nach der *Brigg*schen Modifikation der *Bell-Doisy*schen kolorimetrischen Methode, der Gesamt-CO_2-Gehalt im Plasma volumetrisch nach *van Slyke*, der P_H im Oxalatplasma kolorimetrisch nach *Cullen*, die Blutmilchsäure nach der *Brehme-Brahdy*schen Modifikation der *Clausen*schen Methode, der Serum-Cl-Gehalt nach *v. Koranyi-Rusznyak* und die Gesamtbasen, d. h. die Gesamtmenge der Kationen im Serum, nach *Stadie-Roß*[1]). Die Urinanalysen erstreckten sich auf den Gesamtstickstoff nach dem bekannten Mikrokjeldahlverfahren von *Bang*, auf das Ammoniak nach *György*[2]), auf den P_H nach *Michaelis*, auf die Titrationsazidität gegenüber Phenolphthaleïn als Indikator, auf den sogenannten „Säureüberschuß" nach *Brock*[3]), *Haldane* (d. h. auf die Titrationsazidität gegenüber einem Phosphatgemisch von $P_H = 7,4$, als Standardkontrolle, bei Verwendung von Phenolrot als Indikator), weiterhin auf die organischen Säuren nach *van Slyke-Palmer*[4]), auf den anorganischen Phosphor wiederum nach der *Brigg*schen Modifikation der *Bell-Doisy*schen Methode, und schließlich auf den Urinkalk nach dem von *Shohl-Pedley*[5]) angegebenen Verfahren. In den sorgfältig gesammelten und getrockneten Fäzes haben wir schließlich, entsprechend unserer Ausgangsfragestellung, nur den Kalk- und den Phosphorgehalt bestimmt. Im Gegensatz zur bisher allgemein üblichen Arbeitsweise haben wir ebenso wie im Serum und im Urin, so auch in den Fäzes an Stelle des *Gesamt*phosphors nur die anorganische Phosphatfraktion in Betracht gezogen, denn auch hier dürfte die Kenntnis der übrigen Phosphatkomponenten für unser Problem nur von geringem Interesse sein. In den Stuhlanalysen folgten wir den von *Kramer* und *Howland*[6]) kürzlich für das Knochenpulver ausgearbeiteten Kalk- und Phosphatbestimmungsmethoden. Im Blut und im Urin wurden stets Doppelanalysen, in den Fäzes sogar vierfache Kontrollbestimmungen ausgeführt; die in den beiliegenden Tabellen enthaltenen Zahlen bedeuten stets Mittelwerte aus den zugehörigen, nur geringe Differenzen aufweisenden Einzelwerten.

---

1) *Stadie-Roß*, J. Biol. Chem. 65. 1925.

2) *György*, Jahrb. f. Kinderh. 99. 1922.

3) *Brock*, Zeitschr. f. Kinderh. 39. 1925. 41. 1926.

4) *Van Slyke-Palmer*, J. Biol. Chem. 41. 1920. — *Hottinger*, Mtsschr. f. Kinderh. 30. 1925; siehe auch *Brock*, l. c.

5) *Shohl-Pedley*, J. Biol. Chem. 50. 1922.

6) *Kramer-Howland*, J. Biol. Chem. 68. 1926.

Die Blutanalysen führten wir vor, und verschiedene Zeit nach einer Hormonbehandlung, die entweder aus einer einzelnen Injektion oder aus einer Reihe von Injektionen bestand, aus. In den Fällen, bei denen wir die Stoffwechselwirkung des Epithelkörperchenhormons auch durch Urin- und Fäzesanalysen zu klären versuchten, ließen wir einer 4tägigen Vorperiode eine 4tägigeHauptperiode mit täglichen Hormoninjektionen, dieser wiederum eine 4tägige Nachperiode ohne jegliche Behandlung folgen. Die Ernährung blieb während der drei Perioden eine völlig gleichmäßige und bestand aus gewöhnlichen Milchmischungen (vgl. Tabelle VIII). Die Urinanalysen wurden in den 24stündigen, steril über Chloroform aufgefangenen und dann in einem Sammelkolben bei Eisschranktemperatur, mit Chloroformzusatz gehaltenen Urinmengen, die Fäzesanalysen dagegen in den getrockneten Gesamtstuhlmengen der einzelnen, 4 Tage umfassenden Perioden vorgenommen.

Betrachten wir zunächst die Tabellen I—IV, die die Ergebnisse der Urinanalysen bei 4 gesunden, höchstens leicht dystrophischen, aber sicher nicht rachitischen Säuglingen enthalten, so lassen sich die durch das Collip-Hormon bewirkten, in allen 4 Fällen mehr oder weniger gleichmäßigen Veränderungen in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Die Ausscheidung der Phosphate und des Kalkes nimmt im Urin nach Collip-Hormongaben stets stark zu, die relative Zunahme des Urinkalkes ist dabei eine besonders hohe. Die an Hunden erhobenen Befunde von *Greenwald-Groß* (l. c.) gelten demnach auch für normale Säuglinge.

2. Für unsere eingangs diskutierte Vermutung, wonach diese erhöhte Phosphat- und Kalkausscheidung im Urin — wenigstens zum Teil, wenn nicht völlig — als Zeichen einer vielleicht besonders lokalisierten intermediären Azidose aufgefaßt werden kann, konnte ebenfalls eine Reihe von experimentellen Stützen erbracht werden: a) Die titrierbare Azidität (gegenüber Phenolphthaleïn als Indikator) sowie der physikalisch-chemisch bedeutungsvollere „Säureüberschuß", weiterhin auch die Ausscheidung *organischer* Säuren nehmen im Urin unter dem Einfluß von Epithelkörperchenhormongaben einwandfrei zu. b) Auch die Ammoniakwerte steigen nach Collip-Hormongaben in der Regel erheblich an. c) Die Gesamtsäureausscheidung, die wir nach dem Vorschlag von *Palmer-Henderson* und *György*[1])

[1]) Vgl. *György*, Dieses Jahrb. 99. 1924; sowie Zeitschr. f. ges. exp. Med. 38. 1923. 43. 1924.

durch die Summation der titrierbaren Azidität, richtiger durch die des Säureüberschusses und des Ammoniakwertes gewinnen, weist somit nach subkutaner Zufuhr von Collip-Hormon stets eine deutliche Erhöhung auf. Auch der von *György* vorgeschlagene Gesamtsäurekoeffizient: das prozentuale Verhaltnis der Gesamtsäureausscheidung zum Gesamtstickstoffgehalt des Urins $\frac{A + NH_3}{H} \times 100$, in dem auch der wichtige Konzentrationsfaktor[1]) berücksichtigt ist, zeigt in den von uns untersuchten Fällen, mit Ausnahme des Falles 3 (Tabelle III) in den Hauptperioden eine den übrigen einschlägigen Befunden konforme Veränderung, eine Zunahme. d) Die Vermehrung der Ammoniakausscheidung bleibt bei normalen Kindern meist unterhalb der Grenze des titrierbaren „Säureüberschusses". Dementsprechend nimmt auch der Ammoniakkoeffizient unter Hormonbehandlung kaum, oder nur wenig zu, dies um so mehr, weil die Gesamtstickstoffausscheidung in den Hauptperioden regelmäßig eine Tendenz zur Erhöhung erkennen läßt. e) Die wahre Reaktion (P_H), die sich bekanntlich[2]) zur Bestimmung der Säureausscheidungsverhältnisse im Urin nicht gut eignet, zeigt in den von uns untersuchten Fällen während der Hauptperiode keine charakteristische Verschiebung.

Wenn auch angesichts der vorstehend erörterten Befunde die Tatsache einer allgemein erhöhten Säureausscheidung im Urin unter dem Einfluß von nicht einmal hohen Collip-Hormondosen (Parathormone, Eli, Lily Co.) als gesichert gelten darf, so fragt es sich, ob wir aus dieser Feststellung jetzt auf eine intermediäre Azidose sozusagen zwangsmäßig schließen können. Hier müssen wir an vereinzelte, *sehr seltene* Ausnahmen erinnern, — z. B. gelegentlich bei Pylorusstenose oder nach hohen Bikarbonatgaben (nach *Sippy*-Kur)[3]) —, in denen trotz einer wahren Blutalkalose im Urin, wahrscheinlich infolge einer meist anatomischen, seltener rein funktionellen Nierenschädigung (und wegen des sogenannten „Konzentrierungseffektes" — *György)* eine erhöhte Säureausscheidung im Urin besteht. Da nun aber das Epithelkörperchenhormon — wie bereits erwähnt — bei hoher Dosierung und im hypercalcämischen Ver-

[1]) *György*, Zeitschr. f. ges. exp. Med. 93. 1924.

[2]) Vgl. *György*, l. c., auch Jahresbericht f. ges. Kinderh. 1923. Berlin 1925. Springer.

[3]) Siehe Lit. bei *György*, Jahresbericht über die ges. Kinderh. 1923. Berlin 1925. Springer.

giftungsstadium die Niere zu schädigen vermag, so halten wir es für angezeigt, selbst in den von uns mit niedrigen Dosen sehr vorsichtig behandelten Fällen, diesen Einwand nach Möglichkeit zu entkräften. Diesem Zwecke sollten die entsprechenden blutanalytischen Daten dienen (siehe Tabelle VIII, Nr. 1, 2, 3 und 8).

In den ersten 3 Fällen haben wir die Blutuntersuchung erst 12 Stunden nach der letzten Hormoninjektion, somit im Hinblick auf die inzwischen erfolgte Veröffentlichung von *Cantarow-Caven-Gordon* (l. c.) etwas zu spät vorgenommen. Hier weisen die P_H-Werte keine beachtenswerte Verschiebung auf. Eine Alkalose lag jedenfalls nicht vor, eher läßt sich aus den Zahlen eine Tendenz zur Azidose erkennen. Der Fall 8, bei dem die Blutprobe 4 Stunden nach der letzten Hormoninjektion entnommen wurde, brachte nun eine endgültige Entscheidung, und zwar im erwarteten Sinne. Hier senkte sich der P_H von 7,37 auf den deutlich azidotischen Wert von 7,31. Die im Urin zutage tretende erhöhte Säureausscheidung kann somit tatsächlich nur als Zeichen einer Azidose gewertet werden. Die Alkalireserve zeigt unter Hormonbehandlung keine gesetzmäßigen, überhaupt keine erheblichen Schwankungen. Die Azidose bei unverändertem Gesamt-CO_2-Gehalt des Blutes führen wir — was wir eingangs schon ausdrücklich betont haben —, auf eine Erregbarkeitsherabsetzung des Atemzentrums, diese ihrerseits wiederum auf die Hypocalcämie zurück. Daß eine unveränderte Alkalireserve über das Verhalten des Säurebasengleichgewichtes nichts Sicheres aussagt, wird durch diese Beispiele wieder einmal besonders eindrucksvoll beleuchtet.

Überblicken wir nun noch die weiteren, bei den 4 besprochenen Fällen erhobenen blutanalytischen Daten, so fallen uns in erster Linie die Erhöhung des Serumkalkspiegels und eine in der bisher vorliegenden Literatur noch nicht beschriebene Erniedrigung des normalen Phosphatspiegels auf. Sowohl die Hypercalcämie, wie die Hypophosphatämie bewegen sich innerhalb enger Grenzen, der höchste von uns festgestellte Kalkwert betrug im Falle 1 nach der Behandlung 12,3 mg-% ca. gegen 10,4 mg-% vor der Behandlung, und der niedrigste Phosphatwert 3,8 mg-%, nach der Behandlung gegen 5,1 vor der Hormoninjektion. Angesichts gewisser bedrohlicher, oder zumindest unerwünschter klinischer Symptome, die wir im Anschluß an Collip-Hormongaben auch bei diesen gesunden Säuglingen gesehen haben, und auf die wir weiter unten noch zurückkommen

werden, haben wir es unterlassen, durch höhere Dosierung auch eine höhere Hypercalcämie zu erzwingen. Die von uns verwandten Dosen können übrigens, gerade im Hinblick auf die durch *Collip* selbst befürwortete Gebrauchsanweisung (10 Einheiten) keineswegs als zu niedrig bezeichnet werden, besonders wenn wir noch in Betracht ziehen, daß wir die Behandlung oft über mehrere Tage ausgedehnt und somit sicherlich eine Summation erzielt haben.

Die vorhergehend besprochenen blutchemischen Daten bei normalen, höchstens leicht dystrophischen Säuglingen nach Collip-Hormongaben stellen das vollkommene *Spiegelbild der für die parathyreoprive Tetanie charakteristischen Milieuveränderung dar:* Trotz der nicht übermäßig hohen Dosierung haben wir 1. eine *Erhöhung des Serumkalkgehaltes,* 2. eine leichte *Erniedrigung des Phosphatspiegels* und 3. eine *Azidose* einwandfrei nachweisen können. Die Hypophosphatämie, die Senkung des Serumphosphatwertes, ist um so beachtenswerter, weil sie nach den Untersuchungen des einen von uns (G.) durch exogene Kalksalzzufuhr bei normalen nicht tetanischen Säuglingen sonst nicht zustande kommt, und somit nicht als bloße Folge der Hypercalcämie aufgefaßt werden kann.

Es fragt sich nun, ob die gleichen Befunde auch bei tetanischen Säuglingen nach Zufuhr von Epithelkörperchenhormon zu erheben sind? Betrachten wir die einschlägigen, in die Tabelle VIII aufgenommenen, mit Collip-Hormon behandelten Fälle von latenter und manifester Tetanie, so müssen wir diese Frage bejahen. Auch hier begegnen uns die gleichen Veränderungen, die wir bei den nichttetanischen Säuglingen als charakteristische Folge der Epithelkörperchenhormonbehandlung erkannt haben. So nimmt nach Collip-Hormongaben der Serumkalkgehalt auch bei latenter oder manifester Tetanie zu, der Phosphatgehalt dagegen ab. Die Alkalireserve bleibt in der Regel unbeeinflußt oder zeigt nur geringe Schwankungen. Demgegenüber läßt die wahre Blutreaktion, besonders etwa 4 Stunden nach den letzten Hormongaben, häufig eine deutliche Azidose erkennen. So ist z. B. im Falle 7 (Tabelle VIII) der P_H von 7,38 durch die Behandlung auf 7,10, d. h. auf einen außerordentlich stark azidotischen Wert gesunken. Gleichzeitig nahm hier der Kalkspiegel von 7,1 auf den normalen Wert von 10,1 mg-% zu, der Phosphatgehalt von 4,6 auf 4,1 mg-% ab. Hervorzuheben, und im Hinblick auf die klinische Verwendbarkeit und den therapeutischen Wert des Collip-Hormons sogar besonders zu

unterstreichen, ist die Inkonstanz der erzielten Wirkung, trotz der stets ungefähr gleichen Dosierung. Selbst die von *Collip* und anderen Untersuchern als regelmäßig bezeichnete Serumkalkerhöhung blieb in einigen von uns behandelten Fällen von Tetanie entweder völlig aus, oder sie erreichte nur geringe Grade. Ob es sich bei dieser Unregelmäßigkeit nur um fabrikationstechnisch vermeidbare Unterschiede in den Präparaten, oder aber um individuelle Ungleichheiten in der Reaktionsfähigkeit der Kinder handelt, vermögen wir einstweilen nicht zu entscheiden. Auffallend ist allerdings der gänzlich negative Effekt in den Fällen 9 und 11 der Tabelle VIII, die beide mit dem gleichen Präparat behandelt worden sind (Fabriknummer: 93107—789813). Wie dem auch sei, die Verwendung von Collip-Hormon bei Tetanie bürgt nicht für eine völlige Rückkehr der blutchemischen Veränderung, geschweige denn für eine sichere restitutio ad integrum, zunächst ganz abgesehen von den klinischen Symptomen. Auf die Fälle aber, die eine günstige Beeinflussung des gestörten Blutchemismus erkennen lassen, treffen die von uns geforderten Voraussetzungen voll zu. 1. Der Serumkalkgehalt steigt, 2. der Serumphosphatwert nimmt ab, und 3. das Säurebasengleichgewicht weist, bei meist unveränderter Alkalireserve, eine azidotische Verschiebung auf.

Bei einigen von uns behandelten Fällen haben wir auch noch das Serumchlor, die Gesamtbasen, d. h. die Summe der Kationen, und die Blutmilchsäure in den Kreis unserer Untersuchungen einbezogen. Die Gesamtbasen, in der Regel auch das Serumchlor bleiben bei nichttetanischen Säuglingen durch Collip-Hormon innerhalb der Fehlergrenzen unbeeinflußt. Aus den Mittelwerten läßt sich zwar die Tendenz einer leichten Erhöhung für das Serumchlor herauslesen, der wir jedoch wegen ihrer Geringfügigkeit keine besondere Bedeutung beimessen möchten. Die Blutmilchsäure zeigte in den meisten Fällen nach der Collip-Hormonbehandlung ebenfalls keine besonderen Veränderungen; gelegentlich ging mit eintretender Azidose, d. h. mit gesenktem Blut-P_H auch der Blutmilchsäurewert stark zurück (vgl. Fälle 7 und 8). Bei der bekannten Hemmung der intermediären Milchsäurebildung durch H-Ionen ist dieser Befund nicht verwunderlich und stellt nur eine zwangsläufige Folgeerscheinung der primären Milieuveränderung im Blut nach Epithelkörperchenhormonbehandlung dar.

Ziehen wir aus *allen* in der Tabelle VIII enthaltenen blutanalytischen Daten die entsprechenden Mittelwerte, so können

unsere obigen Schlußfolgerungen auch zahlenmäßig belegt werden:

	vor der Behandlung	nach der Behandlung
P_H	7,40	7,35
Gesamt-CO_2-Vol.-%	47,8	47,1
Milchsäure (mg-%)	15,5	14,3
Kalk (mg-%)	7,5	9,0
Anorganischer Phosphor (mg-%)	4,7	4,0
Cl (mg-%)	362,0	373,0
Gesamtbasen (mg)	165,0	165,2

Ebenso wie bei den nichttetanischen Kindern haben wir in einigen Fällen von Tetanie unsere Kenntnisse von der Collip-Hormonwirkung auch noch durch Urinanalysen zu ergänzen versucht. Wir schenkten unsere Aufmerksamkeit wiederum in erster Linie der Säure-, der Kalk- und Phosphatausscheidung. Betrachten wir zunächst die Tabellen VII und VIII, in denen wir die bei zwei rachitischen und gleichzeitig latent tetanischen Säuglingen erhobenen urinanalytischen Daten zusammengestellt haben, so fallen uns einige bemerkenswerte Unterschiede gegenüber den bei nichttetanischen Säuglingen festgestellten Befunden auf. So ist in beiden Fällen die aktuelle Reaktion während der Hauptperioden, d. h. während der Hormonbehandlung, mehr oder weniger deutlich gegen die alkalische Seite verschoben, der „Säureüberschuß" dementsprechend bei Kind Geider (Tabelle V) deutlich vermindert und bei Kind Reger unverändert, jedenfalls nicht erhöht. Die Ausscheidung organischer Säuren ist bei Kind Geider gegenüber der Vorperiode unverändert geblieben, bei Kind Reger dagegen etwas angestiegen. Zusammenfassend müßten wir demnach aus diesen Feststellungen auf eine entweder gar nicht gesteigerte, oder — so in bezug auf die organischen Säuren beim Kinde Reger — nur sehr wenig ausgesprochene Erhöhung der Säureausscheidung, im Urin unter dem Einfluß des Collip-Hormons, und somit auf eine gegenüber den nichttetanischen Kindern besondere Reaktion tetanischer Kinder auf Epithelkörperchenhormon schließen. Daß diese Schlußfolgerung trotzdem eine falsche und voreilige wäre, beweisen uns die gleichzeitig erhobenen Ammoniakwerte, dieses zweiten Faktors der *Gesamt*säureausscheidung, am eindrucksvollsten. Sowohl beim Kinde Geider wie beim Kinde Reger nahm die Ammoniakausscheidung im Urin sehr erheblich, und zwar viel stärker als in den Normalfällen, zu. Auch der NH_3-Koeffizient ist stark gestiegen, ebenfalls viel deutlicher und regelmäßiger, als bei den nichttetanischen Kindern. Die aus der Addition des Säureüberschusses (A) und der

Ammoniakwerte gebildete Gesamtsäureausscheidung ist bei den Kindern, besonders beim Kinde Reger, tatsächlich sehr erhöht, als Ausdruck der auch im Blute nachgewiesenen azidotischen Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes. Infolge der gleichzeitig vermehrten Gesamtstickstoffausscheidung steigt der Gesamtsäurekoeffizient $\left(\frac{A + NH_3}{N} \times 100\right)$ nur beim Kinde Reger unter dem Einfluß von Epithelkörperchenhormon. Die Richtigkeit unserer Anschauung, daß die Höhe der *Gesamtsäureausscheidung* die Lage des intermediären Säurebasengleichgewichtes zuverlässig zu umschreiben vermag, wird am eindeutigsten durch den beim Kinde Geider erhobenen stark azidotischen P_H-Wert im Blute von 7,10 (vgl. Tabelle VIII) bestätigt. Erhöhten Ammoniakwerten bei neutraler, oder sogar alkalischer Reaktion begegnen wir nach früheren Feststellungen des einen von uns (G.) und nach *Hodgson*[1]) bei Rachitis; sie stellen hier eine Eigentümlichkeit der rachitischen Stoffwechselstörung dar. Die Ursache dieser beachtenswerten Erscheinung liegt vermutlich im pathologisch veränderten Phosphatstoffwechsel bei Rachitis[2]). Auf die gleiche Weise möchten wir auch noch das besondere Verhalten der Phosphatausscheidung im Urin nach Collip-Hormongaben bei den zwei von uns untersuchten rachitisch-(latent-)tetanischen Kindern dem Verständnis näher bringen. Im Gegensatz zu den nicht rachitischen Säuglingen trat nämlich bei den zwei rachitischen Säuglingen nach der Collip-Hormonbehandlung wohl eine erhöhte Kalk-, aber keine gesteigerte Phosphorausscheidung auf. Daß dieser Befund mit der rachitischen Hypophosphatämie allein nicht genügend erklärt werden kann, vielmehr wahrscheinlich mit dem Nierenstoffwechsel in Zusammenhang stehen muß, beweist wohl am besten die Tatsache, daß beim Kinde Geider der organische Serumphosphatwert noch im normalen Bezirk liegt.

Sehen wir von diesen, mit der rachitischen Stoffwechselstörung als solcher eng verbundenen Besonderheiten der urinanalytischen Daten ab, so entfällt für uns auch die Notwendigkeit, in der Wirkung des Epithelkörperchenhormons auf den normalen bzw. den rachitisch-tetanischen Organismus grundsätzliche Unterschiede annehmen zu müssen. Die durch das Epithelkörperchenhormon gesetzten *intermediären Milieuveränderungen dürften der Richtung nach in beiden Gruppen die gleichen sein.*

---

1) *Hodgson*, Lancet. 1921. — *György*, l. c.

2) Siehe *György* in *Stepp-György*, Avitaminosen. S. 265. Berlin 1927.

Eine gewisse, und zwar einstweilen ungeklärte Ausnahmestellung müssen wir den urinanalytischen Daten einräumen, die wir in einem Fall von klinisch und röntgenoskopisch rachitisfreier, pueriler Tetanie bei einem 7 Jahre alten Kinde festzustellen Gelegenheit hatten. In Analogie zu den mit Rachitis komplizierten Fällen fanden wir auch unter Collip-Hormonbehandlung eine Verschiebung der wahren Urinreaktion gegen die alkalische Seite, die aber, zumindest in den ersten zwei Tagen der Hauptperiode, durch eine erhöhte Ammoniakausscheidung nicht wettgemacht wird. Dementsprechend bleibt auch die Gesamtsäureausscheidung in diesen Tagen unterhalb der in der Vorperiode beobachteten und nimmt erst in den weiteren zwei Tagen stark zu. Wenn auch durch diese in den zwei letzten Tagen der Hauptperiode erfolgte erhöhte Säureausscheidung die Mittelwerte des Säureüberschusses und der Ammoniakzahlen für die gesamte Hauptperiode kaum hinter denen der Vorperiode zu liegen kommen, so wäre es doch eine unerlaubte Vereinfachung, die tatsächlich verminderte Gesamtsäureausscheidung in den ersten zwei Versuchstagen der Hauptperiode einfach außer acht zu lassen. Dies um so mehr, weil nach der Blutanalyse der Serumkalkgehalt bereits am zweiten Tage der Hormonbehandlung an Stelle des vorher stark erniedrigten Wertes das normale Niveau erreichte. Angesichts der bei den normalen und rachitischen Säuglingen erhobenen Befunde und der eingangs ausführlich erörterten indirekten theoretischen Beweismomente möchten wir jedoch bei diesem Ausnahmefall von puerilen Tetanie in der verminderten Säureausscheidung zu Beginn der Hormonbehandlung keineswegs das Zeichen einer intermediären Alkalose erblicken. Die dauernd vermehrte Ausscheidung organischer Säuren und noch mehr die plötzliche Säureausschwemmung in den zwei letzten Tagen der Hauptperiode sprechen übrigens auch gegen diese Vermutung. In diesem Zusammenhang müssen wir auch noch an die neueren Untersuchungen von *A. Hiller*[1]) über die Wirkung des Histamins auf das Säurebasengleichgewicht erinnern. Nach subkutaner Histaminzufuhr besteht im Blut eine wahre Azidose mit deutlich gesenktem P_H und eine verminderte Säureausscheidung im Urin, d. h. eine Säurestauung. Möglicherweise wirkt das Collip-Hormon bei besonderen Formen der Tetanie durch den gleichen Mechanismus. Eine Entscheidung in dieser Frage dürfte naturgemäß nur durch indirekte Blutanalysen zu

[1]) *A. Hiller*, J. of biol. Chem. 68. 1926.

erbringen sein, auf die wir leider in unserem Falle infolge Schwierigkeiten einer einwandfreien Blutentnahme (fehlende oberflächliche Venen, die ohne Störung zu punktieren gewesen wären) verzichten mußten. Hierdurch bleibt aber der Zustand des Säurebasengleichgewichtes ungeklärt.

Gesetzt aber den Fall, daß das Säurebasengleichgewicht auch nach den Blutanalysen im Falle der puerilen Tetanie nicht die erforderte azidotische Verschiebung erkennen lassen würde, so kann eine symptomatische Besserung des tetanischen Zustandes nur durch eine entsprechende Änderung der übrigen spezifisch tetanigenen Komponenten, d. h. durch Hebung des Serumkalkgehaltes und durch Phosphatausschwemmung, richtiger gesagt durch Erniedrigung des Serumphosphatspiegels eintreten. Wir möchten zur Vermeidung von Mißverständnissen sogar ausdrücklich betonen, daß zur Bekämpfung eines tetanischen Zustandes nicht alle drei von uns bezeichneten tetanigenen Faktoren gleichzeitig und gleichmäßig behoben werden müssen. Wir erinnern z. B. an die Behandlung der infantilen Tetanie mit saurem Ammonphosphat oder mit organischen Kalksalzen. Im ersten Falle können die Hypocalcämie und die Phosphatstauung, im zweiten Falle die alkalotische oder richtiger gesagt antazidotische Stoffwechselrichtung unverändert bestehen bleiben, trotz gleichzeitiger symptomatischer Heilung der Tetanie.

In unserem Falle von pueriler Tetanie sind jedenfalls — abgesehen vom ungeklärten Zustand des Säurebasengleichgewichtes — die zwei weiteren tetanigenen Faktoren: die Hypocalcämie und die Phosphatausschwemmung durch Collip-Hormongaben behoben wurden. Im Blut traten normale Kalk- und Phosphatwerte und im Urin eine vermehrte Phosphatausschwemmung auf. Die Kalkausscheidung wurde, im Gegensatz zu den übrigen behandelten Fällen durch die Hormonbehandlung hier nicht beeinflußt.

Im Vorhergehenden haben wir die erhöhte Kalk- und Phosphatausscheidung im Urin unter dem Einfluß einer Epithelkörperchenhormonmedikation vornehmlich auf die intermediär erzeugte Azidose bezogen und auch die früheren Beobachtungen von *Greenwald-Groß*[1]) an Hunden in diesem Sinne gedeutet. In den Versuchen von *Greenwald-Groß* führte langdauernde Zufuhr von Epithelkörperchenhormon in hohen Dosen zu einer

[1]) l. c.

negativen Kalk- und Phosphatbilanz, d. h. die erhöhte Ca- und P-Ausscheidung im Urin wird nicht durch Einsparung von Kalk und Phosphor in den Fäzes kompensiert. Angesichts dieser Feststellung erschien es uns wünschenswert, in einigen von uns untersuchten Fällen durch analytische Ermittlung des Stuhlkalkes und der Stuhlphosphate die *Gesamt*kalk- und -phosphatausscheidung vor, während und nach der Hormonbehandlung miteinander zu vergleichen. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen haben wir bei je einem „normalen" und einem rachitisch tetanischen Säugling ausgeführt (Tabelle IX). Beim normalen Säugling nahm die *Gesamt*kalk- und Phosphatausscheidung in der Hauptperiode geringfügig zu; wir möchten diese Erhöhung noch als innerhalb der gewöhnlichen Schwankungsbreite liegend betrachten. Beim rachitisch-tetanischen Säugling erfolgte in der *Gesamt*ausscheidung sowohl beim Kalk wie beim Phosphor während der Hauptperiode eine leichte Abnahme, der wir jedoch keine besondere Bedeutung zusprechen möchten, da in der Nachperiode diese negative Schwankung reichlich überkompensiert wird. Bei der nur 4tägigen Dauer der Hauptperiode, die wir aus noch zu erörternden klinischen Gründen nicht verlängern wollten, sind die einzelnen Perioden, besonders bezüglich der Ausscheidungsverhältnisse in den Fäzes, nicht so streng voneinander zu trennen wie bei länger währenden Perioden[1]). Wie dem auch sei, von einer erhöhten Gesamtkalk- und Phosphatausscheidung unter dem Einfluß von Collip-Hormon haben wir uns in den untersuchten zwei Fällen nicht überzeugen können. Die Verschiebung in den Ausscheidungswegen war somit nur eine relative und, wie bereits betont, nur der Ausdruck der intermediären Azidosis. Möglicherweise würden hohe Dosen und eine längere Behandlungsdauer, wie in den Hundeexperimenten von *Greenwald* und *Groß*, ebenfalls bei Kindern die Gesamtbilanz des Kalk- und Phosphorstoffwechsels auch absolut verschlechtern.

Für die klinische Verwendbarkeit des Collip-Hormons in Fällen von infantiler Tetanie bieten die vorstehend referierten Stoffwechseluntersuchungen keine günstigen Unterlagen. Gegenüber einer großen Zahl erfolgreich bis zur völligen Wiederherstellung des pathologisch veränderten Blutchemismus behandelter Fälle stehen andererseits mehrere refraktäre Fälle, in denen trotz Behandlung nicht nur das tetanigene „innere Milieu", sondern dementsprechend auch der klinische Sym-

[1]) *Telfer*, Quart. Journ. of Med. 20. 1926.

ptomenkomplex mehr oder minder unbeeinflußt blieb. Diese Inkonstanz der Wirkung würde schon allein genügen, unser ablehnendes Urteil zu stützen. Hierzu kommen indessen auch noch andere Momente, die uns in unserer Ablehnung noch bestärken. Wir müssen nämlich in erster Linie auf einige unerwünschte klinische Nebenwirkungen hinweisen, die wir bei den mit Collip-Hormon behandelten Säuglingen, wenn auch nicht regelmäßig, aber doch recht häufig, zu beobachten Gelegenheit hatten (vgl. Tabelle VIII). So traten im Anschluß an Collip-Hormoninjektionen noch lange vor dem Eintreten einer starken Hypercalcämie und somit sicherlich nicht zum hypercalcämischen Vergiftungszustand gehörig, gar nicht selten Erbrechen, plötzliche, erschreckend starke Blässe und gelegentlich Verschlechterung der Stühle (im Falle 14 mit Gewichtsabnahme) auf. Wenn wir auch betonen möchten, daß diese Symptome nie einen bedrohlichen Charakter angenommen haben, so müssen wir sie doch zumindest als „unerwünscht" bezeichnen. Letzten Endes spricht auch der hohe Preis des Mittels (100 Einheiten = 3 Dollar) gegen seine Einführung in die therapeutische Praxis. Als injizierbares Mittel hätte ein gutes, billiges und zuverlässiges Epithelkörperchenhormonpräparat gerade bei gewissen schweren, eklamptischen Fällen vielleicht seine Vorzüge. Unter den gegebenen Umständen werden wir aber auch hier lieber auf die alten, gut bewährten Mittel, was die injizierbaren, parenteral applizierbaren Präparate anlangt, auf das $MgSO_4$, auf Narkotika, auf die Kalksalze (z. B. Afenil, $CaCl_2$ intravenös) zurückgreifen und auf das Collip-Hormon verzichten können.

Zu Beginn der vorliegenden Ausführungen haben wir bereits auf die weitgehende Übereinstimmung in den blutchemischen Daten bei der parathyreopriven und infantilen Tetanie hingewiesen. Diese Tatsache, ergänzt durch die obgleich inkonstanten, therapeutischen Erfolge mit Epithelkörperchenhormon wiederum bei beiden Tetanieformen, könnte man zunächst als eine gewisse, allerdings nur indirekte Stütze der Epithelkörperchentheorie der infantilen Tetanie auffassen. Eine zwingende Forderung möchten wir jedoch in diesen Analogien nicht erblicken. Wir müssen vielmehr selbst den Einwand bringen, daß die gleichen blutchemischen Veränderungen, die das Collip-Hormon bei der parathyreopriven und der infantilen Tetanie hervorruft, auch bei nicht tetanischen Kindern, d. h. bei sicher normaler Epithelkörperchenfunktion beobachtet werden können. Dementsprechend deutet auch die Rückkehr des

Blutchemismus zur Norm bei der infantilen Tetanie keineswegs unbedingt auf eine vorhergehende Funktionsstörung des Epithelkörperchens hin. Eine Entscheidung in der Frage nach der pathogenetischen Bedeutung der Epithelkörperchen für die infantile Tetanie läßt sich somit auf diese Weise nicht erbringen. Eine Reihe neuerer Forschungen über Unterschiede in den therapeutischen Bekämpfungsmöglichkeiten der parathyreopriven Tetanie einerseits und der gewöhnlichen Säuglingstetanie andererseits widerspricht sogar dieser, neuerdings wiederum von verschiedener Seite betonten Analogisierung beider Tetanieformen durchaus: Während nämlich die Säuglingstetanie, die *Escherich*sche Tetania rachiticorum, durch antirachitische Maßnahmen regelmäßig in kurzer Zeit kausal und endgültig behoben werden kann, gelang es *Swingle-Rhinhold* [1]), *Pincus-Petersen-Kramer* [2]), *Jones* [3]), *Hess-Sherman* [4]) in ausgedehnten Versuchen an parathyreodektomierten Tieren, und *Dennig* auch in einigen Fällen von menschlicher, parathyreopriver Tetanie, *nicht*, mit Hilfe von Ultraviolettbestrahlung oder von Lebertranzufuhr, auch nicht nach Verabreichung von bestrahltem Cholesterin den Serumkalkgehalt zu erhöhen oder den klinischen Status weitgehend zu bessern. Das Bestehenbleiben der Hypocalcämie trotz intensiver, antirachitischer Behandlung ist wohl der beste Beweis dafür, daß *Epithelkörperchentetanie und idiopathische Säuglingstetanie in pathogenetischer Hinsicht nicht als vollkommen identisch betrachtet werden dürfen.* Zufuhr von Epithelkörperchenhormon würde somit bei der gewöhnlichen Säuglingstetanie auch keine echte „*Ersatz*"therapie bedeuten.

Allem Anschein nach kommt jedoch echte Epithelkörperchentetanie auch ohne operative Schädigung der Epithelkörperchen, sozusagen spontan, im Kindesalter vor und ist dann in pathogenetischer Hinsicht von der überwiegenden Mehrzahl der kindlichen Tetanien scharf zu trennen. So auch der von uns beobachtete Fall von pueriler Tetanie, für dessen Stoffwechseleigentümlichkeiten, besonders im Hinblick auf die besprochenen urinanalytischen Daten, wir somit doch ein gewisses Verständnis gewinnen. In diesem Fall versagte nämlich eine länger durchgeführte Therapie mit bestrahltem Ergosterin, und zwar

---

1) *Swingle-Rhinhold,* Amer. J. Physiol. 75. 1925.

2) *Pincus-Petersen-Kramer,* J. Biol. Chem. 68. 1926.

3) *Jones,* ebend. 70. 1926.

4) *Heß-Shermann,* ebenda. 73. 1927.

bei Verwendung sehr hoher Dosen (tägl. 8 mg), später kombiniert sogar mit direkter Bestrahlung, vollkommen. Zur Illustrierung sollen die blutchemischen Daten dienen.

Am 8. Februar in direktem Anschluß an die Collip-Hormonbehandlung: Ca = 10,8 mg-%
P = 4,7 mg-%.

Da Beginn der Ergosterinbehandlung, kein Hormon mehr. Am 17. Februar: Ca = 6,1
P = 7,2.

Am 18. März nach Abschluß der Ergosterin- und der inzwischen eingeschalteten Strahlenbehandlung: Ca = 6,8
P = 11,2 (!).

Die klinischen tetanischen Symptome blieben während der ganzen Behandlungsdauer mit den üblichen leichten Spontanschwankungen bestehen und konnten auch bei der Entlassung am 24. März in unverminderter Stärke [Trousseau, Facialis +++] nachgewiesen werden[1]). Unseres Erachtens dürfte es wohl am nächsten liegen, das refraktäre Verhalten dieses Falles gegenüber antirachitischen Behandlungsmethoden auf seine besondere pathogenetische Stellung, und zwar vermutlich auf seinen parathyreogenen Ursprung zu beziehen. Nach einer gleichen Genese könnte vornehmlich in Fällen von kindlicher Tetanie — wie der vorliegende — mit absoluter Phosphatstauung im Blute bei fehlenden rachitischen Knochenveränderungen gefahndet werden.

Zusammenfassung.

Das nach *Collip* dargestellte Epithelkörperchenhormon (Parathormone der Fa. Eli, Lilly & Co., Indianapolis, USA.) bewirkt sowohl bei nicht tetanischen wie bei tetanischen Säuglingen im Blut eine Erhöhung des Kalkwertes, eine leichte aber deutliche Erniedrigung des Phosphatgehaltes und eine Verschiebung der wahren Blutreaktion gegen die saure Seite zu, bei unveränderter Alkalireserve. Der letztere Befund wird in erster Linie mit der Erregbarkeitsherabsetzung des Atemzentrums unter dem Einfluß des gesteigerten Serumkalkspiegels in Beziehung gebracht. Die durch das Collip-Hormon im Blut gesetzten Veränderungen stellen das Spiegelbild des pathologisch veränderten Blutchemismus der Tetanie, zumindest in bezug auf seine wichtigsten pathogenetischen Faktoren dar: An Stelle der Hypocalcämie, der (meist nur relativen) Phosphatstauung, der

[1]) Auch die von Herrn Privatdozent Dr. *J. Stein* (Neurol. Klinik Heidelberg) ermittelten Chronaxiewerte sprachen eindeutig für Tetanie.

anacidotischen Stoffwechselrichtung treten normale, oder jedenfalls höhere Kalk-, niedrige Phosphat- und nach der sauren Seite verschobene p_H-Werte.

Der Blutmilchsäurespiegel nimmt nach Collip-Hormongaben häufig, und zwar parallel zur wahren Blutreaktion, ab. Der Blut-Cl- und der Gesamtkationen-Gehalt bleiben innerhalb enger Grenzen unverändert.

Im Urinchemismus treten unter dem Einfluß einer Epithelkörperchenhormonbehandlung ebenfalls charakteristische Veränderungen auf. Bei normalen, d. h. nicht tetanischen, Kindern nehmen sowohl die titrierbare Azidität, wie die Ammoniakausscheidung, mithin auch die aus diesen Einzelkomponenten gebildete Gesamtsäureausscheidung, weiterhin auch die Kalk- und Phosphorausscheidung stark zu. Auch die Werte für die organischen Säuren und für den Gesamtstickstoff weisen während der Hormonbehandlung einen deutlichen Anstieg auf. Bei den untersuchten latent-tetanisch-rachitischen Säuglingen war die erhöhte NH_3-Ausscheidung unter dem Einfluß von Colliphormongaben weitaus stärker ausgeprägt, als bei rachitisfreien Kontrollfällen. Demgegenüber waren die titrierbare Azidität und die Phosphatausscheidung kaum verändert. Die Beziehungen dieser Befunde zur rachitischen Stoffwechselstörung werden ausführlich erörtert.

In einem Fall von pueriler Tetanie zeigten die urinanalytischen Daten gewisse Abweichungen vom Verhalten der übrigen untersuchten Fälle. Auch dies wird eingehend besprochen.

Die Gesamtkalk- und Phosphatausscheidung (in Urin und den Fäzes) nahm in zwei untersuchten Fällen nach Hormonbehandlung nicht zu. Die hohen Kalk- und Phosphatwerte im Urin sind somit nur als Zeichen einer Verschiebung im Ausscheidungsmodus aufzufassen und stehen vermutlich mit der intermediär erzeugten Azidose in Beziehung.

Die Wirkung des Collip-Hormons ist keine konstante. Dies, sowie das gelegentliche Auftreten unerwünschter Begleitsymptome (Erbrechen, Blässe, Verschlechterung der Stühle) sprechen gegen die allgemeine klinische Verwendbarkeit des Mittels. Der hohe wissenschaftliche Wert der *Collip*schen Entdeckung soll damit nicht geschmälert werden.

Die gewöhnliche Säuglingstetanie ist nicht parathyreogener Natur. Ein Fall von pueriler Tetanie konnte durch eine intensive antirachitische Behandlung nicht geheilt werden. Hier dürfte die Epithelkörperchentheorie der Tetanie wahrscheinlich zu Recht bestehen.

Tabelle I.

Kern, 9 Monate.

Versuchstag	Gesamttagesmenge	p_H	Titrationsazidität geg. Phenolphthalin n/10		Säureüberschuß n/10		Organische Säuren n/10		NH_3 (n/10)		N (n/10)		Urinphosphate (g)		Urin-Ca (g) in der Gesamttagesmenge	$A + NH_3$	$NH_3 \cdot Q$	$\frac{A + NH_3}{N} \cdot 100$	Bemerkungen
			pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge					
1. 7./XII.	235	6,65	25,5	59,9	18,5	43,5	26,0	61,1	23,6	55,5	402,25	945,0	0,0625	0,1469	0,0005	99,0	5,9	10,4	
2.	350	6,45	25,0	87,5	18,5	64,8	22,2	77,7	24,0	84,0	401,0	1403,0	0,0555	0,1943	0,0011	148,8	6,0	10,6	
3.	310	6,3	26,5	82,2	20,0	62,0	21,0	65,1	23,95	74,3	375,0	1063,0	0,0675	0,2093	0,0004	136,3	6,4	11,7	
4.	345	6,35	22,5	77,6	17,0	58,6	22,4	77,4	19,25	66,5	373,5	1289,0	0,0555	0,1915	0,0005	125,1	5,1	9,7	
Mittelwerte	310	**6,45**	25,0	**76,8**	18,5	**57,2**	22,9	**70,3**	22,7	**70,1**	387,9	**1175,0**	0,0602	**0,1855**	**0,0006**	**127,3**	**5,85**	**10,8**	
5. 11./XII.	340	6,6	27,5	93,5	18,5	63,9	26,4	89,7	24,3	82,6	416,25	1415,0	0,0781	0,2645	0,0629	146,5	5,8	10,2	Vom 11. XII. täglich 2 mal 10 Einheiten Hormon, letzte Dosis a 13. XII. 12 Std. vor Blutentnahme.
6.	310	5,95	45,5	141,1	34,0	105,4	23,2	72,0	24,3	75,4	394,0	1221,0	0,0781	0,2421	0 0628	180,8	6,2	14,8	
7.	410	6,05	47,5	194,8	37,0	151,7	25,2	103,3	26,75	109,5	452,0	1853,0	0,0862	0,3534	0,0286	261,2	5,9	14,1	
8.	375	6,25	31,5	118,1	22,0	82,5	19,8	74,3	20,35	76,4	346,5	1299,0	0,0806	0,3023	0,0612	158,9	5,9	12,2	
Mittelwerte	360	**6,2**	38,0	**137,0**	28,0	**100,9**	23,7	**84,8**	23,9	**86,0**	402,2	**1447,0**	0,0808	**0,2906**	**0,0538**	**186,9**	**5,95**	**12,9**	
9. 15./XII.	235	5,9	32,5	76,4	25,0	58,8	26,0	61,1	35,2	82,8	572,5	1345,0	0,0600	0,1410	0,0012	141,6	6,1	10,5	
10.	190	5,95	39,0	74,1	28,0	53,3	40,4	76,7	43,0	81,8	541,0	1028,0	0,0757	0.1438	0,0004	135,1	8,0	13,1	
11.	230	6,25	29,0	66,7	21,0	48,3	28,8	66,3	40,3	92,8	428,0	984,0	0,0757	0,1751	0,0010	141,1	9,4	14,3	
12.	250	6,15	27,0	67,5	21,0	52,5	23,8	59,5	31,80	79,5	394,0	985,0	0,0568	0,1420	0,0011	132,0	8,1	13,4	
Mittelwerte	226	**6,1**	32,0	**71,2**	23,8	**53,2**	29,5	**65,9**	37,6	**84,2**	484,0	**1086,0**	0,0671	**0,1505**	**0,0012**	**137,4**	**7,9**	**12,6**	

Tabelle II.
Molitor, 5 Monate.

Versuchs-tag	Gesamttagesmenge	p_H	Titrationsazidität geg. Phenolphthalin n/10		Säureüberschuß n/10		Organische Säuren n/10		NH_3 (n/10)		N (n/10)		Urin-phosphate (g)		Urin-Ca (g) in der Gesamttagesmenge	$A + NH_3$	$NH_3 \cdot Q$	$\frac{A + NH_3}{N} \cdot 100$	Bemerkungen
			pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge					
1. 7./XII.	310	6,10	26,0	80,6	20,0	62,0	14,0	43,4	19,35	60,0	355,5	1102,0	0,0532	0,1649	0,0007	122,0	5,4	11,0	
2.	410	6,00	26,0	106,6	20,0	82,0	12,4	50,9	25,25	103,5	359,5	1474,0	0,0500	0,2050	0,0007	185,5	7,0	12,5	
3.	280	5,90	24,5	68,6	19,0	53,2	12,4	34,7	21,1	53,2	334,0	935,0	0,0500	0,1400	0,0004	106,4	6,3	12,0	
4.	435	6,10	23,0	100,0	18,5	80,5	13,0	56,6	20,45	89,0	344,8	1400,0	0,0480	0,2088	0,0007	169,5	5,9	11,3	
Mittelwerte	359	**6,0**	25,0	**89,0**	19,4	**69,4**	13,0	**46,4**	21,5	**76,4**	348,5	**1228,0**	0,0503	**0,1797**	**0,0006**	**145,8**	**6,2**	**11,8**	
5. 11./XII.	330	6,50	18,5	61,0	12,5	41,3	11,4	38,9	18,65	61,6	271,0	894,0	0,0543	0,1792	0,0007	102,9	6,9	11,5	Vom 11. XII. 2-mal tgl. 10 Einheiten Hormon, letzte Dosis am 13. XII.
6.	420	5,85	30,5	128,1	24,0	100,8	12,6	52,9	22,9	96,3	313,0	1315,0	0,0555	0,2331	0,0722	197,1	7,3	15,0	
7.	370	5,95	38,5	142,5	32,0	118,4	20,2	74,7	30,75	113,8	551,0	2039,0	0,0806	0,2982	0,0153	232,2	5,6	11,4	
8.	215	5,80	52,0	111,8	42,0	90,3	20,8	44,8	31,10	66,9	512,5	1102,0	0,0961	0,2066	0,0567	156,9	6,1	14,2	
Mittelwerte	344	**6,0**	35,0	**110,8**	27,6	**87,7**	16,2	**52,8**	25,8	**84,7**	412,0	**1338,0**	0,0716	**0,2293**	**0,0362**	**172,4**	**6,3**	**13,0**	
9. 15./XII.	190	5,7	28,0	53,2	21,0	39,9	16,6	31,5	29,9	56,8	461,0	876,0	0,0500	0,0950	0,0012	96,7	6,5	11,0	
10.	415	5,65	23,0	95,5	19,0	78,9	13,6	56,4	27,3	113,3	335,0	1390,0	0,0510	0,2117	0,0016	192,2	8,1	13,8	
11.	345	5,75	29,0	100,1	23,0	79,4	17,8	61,4	31,0	107,0	391,0	1349,0	0.0609	0,2101	0,0013	186,4	7,9	13,8	
12.	260	6,15	23,0	59,8	18,0	46,8	16,4	42,6	33,2	86,3	391,0	1017,0	0,0520	0,1352	0,0011	133,1	8,5	13,0	
Mittelwerte	302	5,8	25,7	**77,1**	20,3	**61,2**	16,1	**48,0**	30,3	**90,9**	394,5	**1158,0**	0,0535	**0,1630**	**0,0014**	**152,1**	**7,8**	**12,9**	

Tabelle III.

Hartel, 6 Monate ♂.

Versuchstag	Gesamttagesmenge	p_H	Titrationsazidität geg. Phenolphthalin n/10		Säureüberschuß n/10		Organische Säuren n/10		NH_3 (n/10)		N (n/10)		Urinphosphate (g)		Urin-Ca (g) in der Gesamttagesmenge	$A + NH_3$	$NH_3 \cdot Q$	$\frac{N}{A + NH_3} \cdot 100$	Bemerkungen
			pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge					
1. 19./I.	195	5,6	66,0	128,7	52,0	101,4	42,4	82,7	42,5	82,9	658,0	1283	0,0862	0,1681	0,0052	184,3	6,5	14,3	
2.	220	5,8	55,0	121,0	43,0	94,6	39,0	85,9	38,8	85,4	563,0	1238	0,0926	0,2037	0,0019	180,0	6,85	14,5	
3.	205	5,8	58,5	119,9	44,0	90,2	43,8	90,0	52,4	107,4	740,0	1517	0,0877	0,1798	0,0240	197,6	7,10	13,0	
4.	200	5,6	60,5	121,0	48,0	96,0	41,8	83,6	50,9	101,8	696,0	1392	0,0877	0,1754	0,0023	197,8	7,30	14,2	
Mittelwerte	**205**	5,7	60,0	**122,7**	47,0	**95,6**	41,8	**85,6**	46,1	**94,4**	664,3	**1358**	0,0886	**0,1818**	**0,0084**	**190,0**	**7,0**	**14,0**	
5. 23./I.	230	5,95	58,0	133,4	44,0	101,2	42,4	97,6	43,9	101,0	730,0	1679	0,1042	0,2397	0,1225	202,2	6,0	12,0	Vom 23./I. tägl. 2 mal 10 Einheiten Parathormon (Collip). Letzte Dosis am 26./1.
6.	215	5,9	64,0	137,6	50,0	107,5	45,6	98,0	43,2	92,9	771,0	1658	0,0862	0,1853	0,1305	200,4	5,6	12,0	
7.	170	5,55	94,5	160,7	78,0	132,6	54,8	93,1	55,4	94,2	955,0	1693	0,1000	0,1700	0,1265	226,8	5 8	14,0	
8.	140	5,7	89,0	124,6	68,0	95,2	52,0	72,8	62,7	87,8	895,5	1243	0,1352	0,1893	0,0826	183,0	7,0	14,6	
Mittelwerte	**190**	5,8	76,4	**139,1**	60,0	**109,1**	48,7	**90,4**	51,3	**94,0**	838,0	**1556**	0,1064	**0,1[illegible]61**	**0,1155**	**203,1**	**6,1**	**13,2**	
9. 27./I.	180	5,4	55,0	99,0	42,0	75,6	34,6	62,4	56,0	100,8	690,0	1242	0,0833	0,1499	0.0018	176,4	8,1	14,2	
10.	185	5,4	54,0	99,9	48,0	88,8	38,8	71,8	33,1	61,2	655,0	1211	0,0833	0,1541	0,0012	150,0	5,1	12,4	
11.	240	6,15	40,5	97,2	30,0	72,0	36,4	87,4	30,4	73,0	554,0	1492	0,0926	0,2222	0,0008	145,0	5,5	10,0	
12.	225	5.7	56,5	127,1	42,0	94,5	45,4	102,2	38,8	87,3	663,0	1492	0,1042	0,2305	0,0011	181,8	5,8	12,2	
Mittelwerte	**233**	5,7	51,2	**106,0**	40,5	**82,7**	38,8	**80,9**	39,6	**80,6**	640,5	**1359**	0,0908	**0,18[illegible]2**	**0,0012**	**163,8**	**6,1**	**12,2**	

Tabelle IV.

Steiger, 3 Monate.

Versuchstag	Gesamttagesmenge	p_H	Titrationsazidität geg. Phenolphthalin n/10		Säureüberschuß n/10		Organische Säuren n/10		NH_3 (n/10)		N (n/10)		Urinphosphate (g)		Urin-Ca (g) in der Gesamttagesmenge	$A + NH_3$	$NH_3 \cdot Q$	$\frac{A + NH_3}{N} \cdot 100$	Bemerkungen
			pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamt tagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge					
1. 16./III.	530	5,85	20,5	108,7	14,5	79,9	29,5	156,4	19,85	105,2	257,5	1364	0,0302	0,1601	0,0019	185,1	7,7	13,3	
2.	540	6,2	19,0	102,6	14,0	75,6	31,0	167,4	14,8	79,9	269,0	1453	0,0408	0,2056	0,0051	155,5	5,5	10,7	
3.	470	5,65	23,5	110,5	18,5	86,9	34,0	159,8	17,4	81,8	299,5	1408	0,0351	0,1650	0,0024	168,7	5,8	12,0	
4.	390	5,6	27,0	105,3	21,0	81,9	35,5	138,5	25,6	99,8	338,0	1318	0,0400	0,1560	0,0129	181,7	7,5	13,7	
Mittelwerte	**482**	**5,8**	22,5	**107,0**	17,0	**81,1**	32,5	**155,5**	19,4	**91,7**	291	**1886**	0,0365	**0,1717**	**0,0056**	**172,8**	**6,6**	**12,4**	
5. 20./III.	475	5,6	28,0	133,0	20,5	97,4	45,0	213,8	24,0	114,0	249	1183	0,0416	0,1976	0,0071	211,4	9,6	17,8	Tägl. 2 mal 10 Einheiten Hormon. Letzte Dosis am 23./III.
6.	410	5,65	28,5	116,9	21,5	88,2	46,5	190,7	29,1	119,3	270	1107	0,0416	0,1706	0,0513	207,5	10,8	18,0	
7.	485	5,3	26,0	126,1	20,0	97,0	42,0	203,7	28,0	135,8	279	1353	0,0357	0,1732	0,0616	232,8	10,0	17,2	
8.	515	5,9	25,0	128,8	18,0	92,7	39,0	200,9	27,7	142,7	266	1370	0,0416	0,2142	0,1074	235,4	10,4	17,2	
Mittelwerte	**471**	**5,6**	26,9	**126,2**	20,0	**93,8**	43,1	**202,8**	27,2	**128,0**	266	**1258**	0,0401	**0,1889**	**0,0569**	**221,8**	**10,2**	**17,6**	
9. 24./III.	400	5,2	23,5	94,0	17,0	68,0	46,0	184,0	26,8	107,2	266	1064	0,0357	0,1428	0,0058	175,2	10,0	16,4	
10.	360	5,0	28,0	106,8	20,0	72,0	47,0	169,2	32,75	117,9	359,5	1314	0,0416	0,1498	0,0028	189,9	9,1	14,6	
11 [1].	345	5,3	32,0	110,4	24,0	82,8	51,0	176,0	37,7	129,1	337	1163	0,0377	0,1300	0,0031	211,9	11,2	18,3	
Mittelwerte	**368**	**5,2**	28,0	**103,7**	20,3	**73,2**	48,0	**176,4**	32,4	**118,0**	320,8	**1180**	0,0383	**0,1409**	**0,0083**	**191,2**	**10,1**	**16,4**	

[1]) Die Urinprobe vom 12. Versuchstag verunglückt.

Tabelle V.

Geider, 4 Monate.

Versuchstag	Gesamttagesmenge	p_H	Titrationsazidität geg. Phenolphthalin n/10		Säureüberschuß n/10		Organische Säuren n/10		NH_3 (n/10)		N (n/10)		Urinphosphate (g)		Urin-Ca (g) in der Gesamttagesmenge	$A + NH_3$	$NH_3 \cdot Q$	$\frac{N}{A + NH_3} \cdot 100$	Bemerkungen
			pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge					
1. 15./III.	460	6,7	14,0	64,4	9,5	43,7	39,5	181,7	25,25	116,2	368,5	1695	0,0376	0,1729	0,0025	159,9	6,85	9,4	
2.	600	6,7	16,5	99,0	9,0	54,0	41,0	246,0	24,3	145,8	353,5	2121	0,0400	0,2400	0,0036	199,8	6,90	9,4	
3.	470	6,7	17,5	82,3	11,0	51,7	44,0	206,8	26,2	123,1	383,0	1800	0,0476	0,2237	0,0038	174,8	6,85	9,7	
4.	480	6,8	14,0	67,2	8,5	40,8	40,0	192,0	24,3	116,6	336,5	1615	0,0500	0,2400	0,0022	157,4	7,2	9,7	
Mittelwerte	**502**	**6,7**	15,5	**78,2**	9,5	**47,5**	41,1	**206,6**	25,0	**125,4**	360,4	**1808**	0,0438	**0,2191**	0,0030	**172,9**	**6,95**	**9,5**	
5. 19./III.	500	6,75	13,0	65,0	7,0	35,0	42,0	210,0	25,1	125,5	352	1770	0,0456	0,2280	0,0035	160,5	7,1	9,1	Vom 19. bis 22./III. tägl. 2 mal 10 Einh. Hormon
6.	460	6,90	16,5	75,9	8,5	39,1	48,0	220,8	29,7	136,6	401	1844	0,0377	0,1734	0,0184	175,7	7,4	9,5	
7.	410	6,75	18,0	73,8	9,0	36,9	43,5	178,4	33,7	138,2	437,5	1793	0,0339	0,1390	0,0014	175,1	7,7	9,75	
8.	485	6,80	17,0	82,5	8,5	41,2	40,5	196,4	32,75	158,8	427	2071	0,0476	0,2309	0,0422	200,0	7,7	9,7	
Mittelwerte	**464**	**6,8**	16,1	**74,8**	8,2	**38,1**	43,5	**201,8**	30,3	**139,8**	**404,4**	**1869**	0,0412	**0,1926**	0,0164	**177,8**	**7,5**	**9,5**	
9. 23./III.	475	6,9	12,5	59,4	7,0	33,3	47,0	223,3	35,0	166,3	417,5	1983	0,0320	0,1520	0,0420	199,6	8,3	10,0	
10.	475	6,7	15,0	71,3	9,5	45,1	34,0	161,5	31,6	150,1	412,5	2059	0,0500	0,2375	0,0024	195,2	7,6	10,0	
11.	525	6,9	11,5	60,4	5,5	28,9	40,0	210,0	28,35	148,8	377,5	1982	0,0454	0,2384	0,0045	177,7	7,5	9,0	
12.	520	6,9	14,0	72,8	6,0	31,2	36,0	187,2	29,45	153,1	400	2080	0,0500	0,2600	0,0036	184,3	7,4	8,9	
Mittelwerte	**500**	**6,85**	13,2	**66,0**	7,0	**34,6**	39,2	**195,5**	31,1	**154,6**	402	**2026**	0,0443	**0,2220**	0,0131	**189,2**	**7,7**	**9,5**	

Tabelle VI.

Reger, 5 Monate.

Versuchstag	Gesamttagesmenge	p_H	Titrationsazidität geg. Phenolphthal. (n/10)		Säureüberschuß n/10		Organische Säuren n/10		NH_3 (n/10)		N (n/10)		Urinphosphate (g)		Urin-Ca (g) in der Gesamttagesmenge	$A + NH_3$	$NH_3 \cdot Q$	$\frac{(A + NH_3)}{N} \cdot 100$	Bemerkungen
			pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge					
1. (1./II.)	325	6,1	21,0	58,4	15,0	48,7	20,4	66,3	32,25	104,8	424,5	1380	0,0417	0,1355	0,0032	153,5	7,6	11,1	
2.	425	5,95	18,0	76,5	12,5	53,2	16,4	69,7	27,25	115,8	363,5	1535	0,0390	0,1658	0,0013	169,0	7,5	10,9	
3.	280	6,0	21,5	60,2	15,5	43,4	17,8	49,9	35,50	99,4	434,5	1217	0,0312	0,0873	0,0020	142,8	8,2	11,7	
Mittelwerte	**343**	**6,0**	20,2	**65,0**	14,3	**48,4**	18,2	**62,0**	31,7	**106,7**	407,5	**1377**	0,0373	**0,1295**	**0,0022**	**155,1**	**7,8**	**11,2**	
4. (4./II.)	440	6,25	18,0	79,2	12,0	52,8	16,8	74,0	33,25	146,3	344,0	1514	0,0280	0,1232	0,0204	199,1	9,7	13,1	4. bis 7./II.
5.	340	6,15	27,0	91,8	19,5	66,4	19,8	67,3	46,65	158,6	497,5	1692	0,0400	0,1360	0,0104	225,0	9,4	13,3	täglich 3 mal
6.	375	6,45	21,0	78,8	13,5	50,6	21,2	79,5	35,85	134,4	435,5	1633	0,0344	0,1290	0,0360	185,0	8,2	11,3	10 Einheiten
7.	500	6,70	9,5	47,5	5,0	25,0	15,6	78,0	30,3	151,5	298,0	1490	0,0290	0,1200	0,0038	156,5	10,2	11,8	Hormon
Mittelwerte	**414**	**6,4**	18,9	**74,3**	12,5	**48,7**	18,3	**74,7**	36,5	**147,7**	394,0	**1582**	0,0316	**0,1270**	**0,0177**	**196,4**	**9,4**	**12,4**	
8. (8./II.)	435	6,9	9,0	39,2	3,0	13,1	15,8	68,8	37,25	162,0	3-9,0	1431	0,0200	0,0870	0,0011	175,1	11,3	12,2	
9.	410	6,55	11,5	47,2	6,5	26,7	20,6	84,5	26,85	110,1	339,5	1392	0,0228	0,0935	0,0035	136,8	7,9	9,7	
10.	475	6,45	12,0	57,0	7,0	33,3	24,2	115,0	28,05	133,2	326,0	1549	0,0220	0,1045	0,0048	166,5	8,6	10,7	
11.	460	6,5	12,5	57,5	7,5	34,5	17,0	78,3	27,65	127,2	313,0	1440	0,0228	0,1049	0,0044	161,7	8,8	11,6	
Mittelwerte	**445**	**6,6**	11,2	**50,2**	6,0	**26,9**	19,4	**86,7**	29,9	**133,1**	327,0	**1453**	0,0219	**0,0975**	**0,0036**	**160,0**	**9,1**	**11,0**	

Tabelle VII.

Moser, 7 Jahre.

Versuchstag	Gesamttagesmenge	p_H	Titrationsazidität geg. Phenolphthal. ($^n/_{10}$)		Säureüberschuß $^n/_{10}$		Organische Säuren $^n/_{10}$		NH_3 ($^n/_{10}$)		N ($^n/_{10}$)		Urinphosphate (g)		Urin-Ca (g) in der Gesamttagesmenge	$A + NH_3$	$NH_3 \cdot Q$	$\frac{N}{(A + NH_3)} \cdot 100$	Bemerkungen
			pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge	pro 100 ccm	in der Gesamttagesmenge					
1. (31./I.)	770	5,75	29,5	225,0	22,5	173	34,8	268	35,3	271	1097	8447	0,0481	0,3704	0,0054	444	3,2	5,3	
2.	600	5,7	34,5	217,0	28,0	168	40,4	242	31,8	191	1210	7260	0,0675	0,4050	0,0036	359	2,6	4,9	
3.	600	5,6	32,0	192,0	24,0	144	39,0	234	34,0	204	1108	6648	0,0500	0,3000	0,0054	348	3.0	5,3	
4.	700	5,55	34,5	241,5	26,0	182	37,8	264	35,65	249	1088	7616	0,0358	0,2506	0,0108	431	3,3	5,6	
Mittelwerte	668	**5,65**	32,6	**219,0**	25,1	**167**	38,0	**252**	34,4	**229**	1126	**7498**	0,0503	**0,3815**	**0,0068**	**396**	**3,0**	**5,2**	
5. (4./II.)	720	6,7	28,0	201,6	16,0	115	43,2	302	27,15	193	1166	8395	0,0652	0,4694	0,0079	308	2,3	3,7	Tgl. 2 mal 20 Einheiten Hormon, bis 7./II.
6.	570	6.7	30,0	171,0	21,0	120	37,0	211	32,9	187	1082	6167	0,0720	0,4104	0,0046	307	3,0	5,0	
7.	860	6,35	36,0	309,6	25,5	219	40,2	345	42,0	361	1175	10105	0,0600	0,5160	0,0060	680	3,6	5,8	
8.	780	6,55	32,0	249,6	25,0	195	39,6	309	40,55	316	1266	9875	0,0720	0,5616	0,0082	511	3,2	5.2	
Mittelwerte	733	**6,55**	31,5	**233,0**	22,0	**162**	40,0	**292**	35,7	**261**	1172	**8636**	0,0673	**0,4891**	**0,0067**	**426**	**3,0**	**4,9**	
9. (8./II.)	605	4,9	43,0	260,0	30,5	185	35,6	215	51,6	306	1262	7635	0,0402	0,2541	0,0070	491	4,0	6,5	
10.	560	5,1	28,5	163,6	20,5	115	54,2	304	54,4	304	1343	7521	0,0250	0,1400	0,0157	419	4,0	5,5	
11.	560	5,1	38,0	212,8	29,5	165	72,4	405	65,15	365	1355	7588	0,0360	0,2016	0,0143	530	4.8	6,9	
12.	350	5,2	79,0	276,5	59,0	207	91,6	320	89,3	313	1460	5110	0,0768	0,2688	0,0035	520	6,1	10,1	
Mittelwerte	519	**5,1**	47,1	**228,2**	34,9	**168**	63,4	**311**	65,1	**322**	1355	**6964**	0,0445	**0,2161**	**0,0101**	**490**	**4,7**	**7,2**	

Tabelle VIII siehe Seite 176/177.

Tabelle IX.

Nr.	Name	Stoffwechselperiode	Urin.		Fäces			Urin + Fäces	
			Ca g	P g	Trockengewicht g	Ca g	P g	Ca g	P g
1	Steiger (vgl. Tab. IV u. Tab. VIII, Nr. 8)	Vor-	0,0223	0,6867	22,2474	1,8220	0,4672	1,8443	1,1539
		Haupt-	0,2274	0,7556	21,2584	1,7124	0,4268	1,9398	1,1824
		Nach-	—	—	22,1865	1,5863	0,4393	—	—
2	Geider (vgl. Tab. V u. Tab. VIII, Nr. 7).	Vor-	0,0121	0,8766	25,1496	2,5451	0,5608	2,5572	1,4374
		Haupt-	0,0655	0,7713	19,1722	1,9977	0,4678	2,0632	1,2391
		Nach-	0,0525	0,8879	24,0988	2,7473	0,6868	2,7998	1,6352

Tabelle VIII.

Nr.	Datum	Name, Alter, Nahrung, Gewicht	Hormondosis	Klinische Symptome
1.	7. 12. 26 14. 12. 26	Kern. 9 Mon. 200 Buttermehlvollmilch (Moro), 500 Malzsuppe. 5,6 kg.	Vom 11. XII. 2mal täglich 0,5, letzte Dosis am 13. XII., 12 Std. vor Blutentnahme.	Gesundes Kind.
2.	7. 12. 26 14. 12. 26	Molitor. 5 Mon. 900 $^2/_3$ Milch mit 6% Rohrz. 6,3 kg.	Ebenso.	Gesundes Kind.
3.	19. 1. 27 27. 1. 27	Hartel. 6 Mon. 300 Buttermehlvollmilch (Moro) 300 Malzsuppe. 4,8 kg.	Vom 23. I. 2mal tägl. 0,5, letzte Dosis am 26. I., 12 St. vor der Blutentnahme.	Geheilte Dystrophie.
4.	4. 2. 27 5. 2. 27 10. 2. 27	Moser. 7 Jahre. 19,3 kg.	Tägl. 2 mal 1,0 bis 7. 2. Seit 8. II. kein Hormon mehr.	Carpopedalspasmen Fazialis + + +. Peroneus, Trousseau + + KÖZ : 4,0. Keine Spasmen mehr. Fazialis. θ. Peroneus, Trousseau θ. KÖZ : > 5,0. Fazialis + +, Peroneus lks. +.
5.	4. 2. 27 8. 2. 27	Reger. 5 Mon. 500 Milch, 250 Schleim, 5% Nährz. 1mal Brei. 5,3 kg.	Tägl. 3mal 0,5, letzte Dosis am 7. II., 12 Std. vor der Blutentnahme.	Fazialis, Peroneus negativ. KÖZ : 3,6. KÖZ am 5. II. > 5,0. Faz., Per. neg. KÖZ : 4,5.
6.	7. 3. 27	Gröger. 8 Mon. Nach einer Stunde 7,4 kg.	1mal 1,00 ccm.	Laryngospasmus, Fazialis +. Peroneus + +, KÖZ : 2,4. Keine Veränderungen.
7.	17. 3. 27 22. 2. 27	Geider. 4 Mon. 700 Buttermilch, 7% Nährz., 1% Mondamin. 4,6 kg.	Vom 19. III. tägl. 2mal 0,5, letzte Dosis am 22. III., 4 Std. vor der Blutentnahme.	Laryngospasmus, Faz. neg. Peron.: rechts +, links + +. Laryngospasmus verschwunden. Peron. neg. KÖZ : > 5,0.
8.	17. 3. 27	Steiger. 3 Mon. 450 Milch, 250 Schleim, 6% Nährz. 4,1 kg.	Vom 20. III. tägl. 2 mal 0,5, letzte Dosis am 22. III., 4 Std. vor der Blutentn.	Geheilte Dystrophie.
9.	25. 3. 27 28. 3. 27	Wahl. 10 Mon. 8,3 kg.	Am 25. III. 1mal 0,5, „ 26., 27. III. 3mal 0,5, „ 28. III. 1mal 0,5, 3 St. vor der Blutentn.	Laryngospasmus, häufig Pfötchenstellung. Fazialis, Peroneus + KÖZ : 1,2. Klinisch unverändert. KÖZ : 2,5.
10.	30. 4. 27 3. 5. 27	Sommer. 5 Mon. 5,4 kg.	2mal 0,5 tägl., letzte Dosis am 3. V. 27, 4 Std. vor der Blutentnahme.	Anamnestisch Krämpfe. Fazialis, Peroneus neg. KÖZ : 4,1. Nach 2mal 0,5 Hormon KÖZ : > 5,0.
11.	26. 3. 27 29. 3. 27	Kutning. 5 Mon. 5,3 kg.	Tägl. 2mal 0,5. letzte Dosis am 29. III., 4 Std. vor der Blutentnahme.	Laryngospasmus, Faz. + Peron. +. KÖZ : 1,7. Unverändert. KÖZ : 1,4.
12.	5. 5. 27 7. 5. 27	Hardtmann. 7 Mon. 5,2 kg.	3mal 0,5 tägl., letzte Dosis am 7. V., 3 Std. vor der Blutentnahme.	Fazialis, Peroneus neg. KÖZ : 4,0, am 6. V. KÖZ : > 5,0. Nach Aussetz. d. Hormons KÖZ : 2,7.
13.	14. 5. 27 21. 5. 27	Stier. $1^3/_4$ Jahre. 5,7 kg.	Am 14. V. 2mal 0,5, „ 15. V. 3mal 0,5, „ 16. V. 1mal 0,5, 3 Std. vor der Blutentn.	Fazialis, Peroneus neg. KÖZ : 2,2. Fazialis, Peroneus neg. KÖZ : 3,7.
14.	18. 5. 27 21. 5. 27	Graber. 5 Mon. 4,2 kg.	Am 18. V. 3mal 0,5, „ 19. V. 3mal 0,5, „ 20. V. 3mal 0,5, „ 21. V. 1mal 0,5, 3 Std. vor der Blutentn.	Fazialis, Peroneus neg. KÖZ : 1,6. KÖZ : 1,7. KÖZ : 1,6. KÖZ : > 5,0

Tabelle VIII.

p_H	Gesamt-CO_2-Vol.-%	Serum- Ca mg-%	Serum- P mg-%	Serum- Cl mg-%	Gesamtbasen in mg-Äquivalent.	Milchsäure	Bemerkungen
7,43	55,3	10,4	5,4	365	170,6	18,0	Sehr blaß.
7,40	57,3	12,3	4,8	355	165,6	21,4	
7,41	48,7	—	5,3	358	169,4	12,0	Blaß, einmal Erbrechen.
7,40	54,8	11,3	4,0	355	165,4	13,9	
7,40	57,2	10,0	5,1	369	163,6	13,2	Sehr blaß, sonst keine Störungen.
7,41	59,0	10,1	3,8	376	171,0	12,6	
—	—	4,0	8,5		—	—	Hormon gut vertragen. Röntgenologisch keine Rachitis. Ergosterintherapie ohne Effekt.
—	—	9,0	6,2		—	—	
		10,8	4,7	(8. II.)			
		6,1	7,2	(17. II.)			
7,39	43,3	7,6	3,4	376	168,0	14,2	Keine Störungen, nur blaß.
7,37	46,0	10,0	2,3	387	171,0	14,5	
7,37	48,1	5,8	6,0	—	—	11,3	Keine Störungen.
7,37	40,4	6,2	5,0	—	—	14,3	
7,38	42,5	7,1	4,6	355	153,2	22,7	Sehr blaß, oft wie verfallen. Stühle verschlechtert.
7,10	41,6	10,1	4,1	398	153.2	15,8	
7,37	45,6	10,5	4,6	358	—	25,5	Sehr blaß. Stühle unverändert.
7,31	45,8	12,2	4,1	373	—	13,5	Einmal Erbrechen.
—	—	5,8	5,2	—	—	7,9	Keine Störungen.
—	—	6,5	5,9	—	—	10,4	
7,45	47,7	7,5	3,4	—	—	14,2	Keine Störungen.
7,40	43,2	8,6	3,3	—	—	14,2	
7,41	52,2	6,4	5,4	—	—	10,1	Keine Störungen.
7,38	46,7	5,3	4,2	—	—	11,0	
7,40	47,4	8,1	3,4	—	—	15,8	Verschlechterung der Stühle.
7,39	45,6	8,9	3,0	—	—	15,1	
7,42	45,1	8,3	2,2	—	—	—	Keine Störungen.
7,37	43,7	9,3	2,1	—	—	—	
7,37	49,5	6,3	2,7	—	—	21,7	Gewichtsverlust, schlechte Stühle, Erbrechen.
7,37	53,4	7,9	2,8	—	—	14,5	

II.

(Aud der Heidelberger Kinderklinik.)

Über Stoffwechseleigentümlichkeiten des wachsenden Organismus.

Von

P. GYÖRGY, TH. BREHME und M. B. BRAHDY (New York).

(Mit 6 Abbildungen im Text.)

In den letzten Jahren haben *Warburg* und seine Mitarbeiter auf die große Bedeutung der fermentativen Zuckerspaltung, die ohne die Gegenwart von Sauerstoff verläuft, für das Leben des Organismus hingewiesen. Die vorliegende Arbeit sucht die Ergebnisse dieser Forschungen für pädiatrische Fragestellungen nutzbar zu machen, und es wird zunächst notwendig sein, über den Gang der *Warburg*schen Arbeiten und deren Ergebnisse kurz zu referieren.

Ausgehend von seinen früheren Beobachtungen am Seeigelei, dessen Atmung (Aufnahme von Sauerstoff, Bildung von Kohlensäure) im Augenblicke der Befruchtung, d. h. des Beginns der Zellteilung, sich auf das Sechsfache erhöht, beschäftigte sich *Warburg* zunächst mit der Frage des Wachstums der Tumoren. Er fand, daß der Tumor, neben einer der Atmung anderer Zellen entsprechenden Sauerstoffzehrung, noch über eine zweite, auch unter Stickstoff verlaufende, energieliefernde Reaktion verfügt, die Spaltung von Traubenzucker in Milchsäure, ja, daß der Tumor auf Kosten dieser Spaltungsenergie allein zu leben und sich zu vermehren imstande ist. Denn brachte man die Tumoren in sauerstofffreies Milieu, so waren auch nach Tagen die entnommenen Proben (es handelte sich um überimpfbare Tumoren) noch imstande, neue Tumoren hervorzubringen. Von welchem Ausmaß diese Spaltungsvorgänge sind, wird klar, wenn man bedenkt, daß der Tumor pro Stunde 10—12% seines Trockengewichts an Milchsäure bildet.

Den Spaltungsvorgang, bei dem ein Mol Glukose in 2 Mol Milchsäure zerlegt wird, nennen wir Glykolyse, oder, nach *Warburgs* Vorschlag, in Anlehnung an die Spaltung von Zucker

durch Hefe (wobei allerdings Alkohol, nicht Milchsäure gebildet wird), auch Gärung, und im folgenden soll daher Glykolyse und Gärung stets im Sinne von Milchsäurebildung aus Traubenzucker gebraucht werden.

Anschließend an die Untersuchungen über die Tumorzellen als Paradigma eines „ungeordnet" wachsenden Gewebes, ging *Warburg* an die Frage des „geordneten" Wachstums bei Embryonen über. Er fand in seinen Untersuchungen an Gewebsschnitten von Embryonen, daß auch diese über die gleiche Spaltungsreaktion verfügten, jedoch mit einem wichtigen Unterschied: Nur in Stickstoff bilden embryonale Zellen Milchsäure, während in Sauerstoff im Gegensatz zur Tumorzelle keine Glykolyse nachzuweisen war, oder mit anderen Worten: Unter vollkommen aeroben Verhältnissen lebt die embryonale Zelle fast ausschließlich durch die Atmung; diese hat die Gärung zum Verschwinden gebracht, — ihr Stoffwechsel ist also bei Sauerstoffzutritt ein reiner Oxydationsstoffwechsel —, während der Tumor auch aerob noch stark glykolysiert. Man unterscheidet also nach *Warburg* eine Gärung unter aeroben und anaeroben Verhältnissen, oder kurz: eine aerobe und anaerobe Glykolyse.

Auf welche Weise die gebildete Milchsäure entfernt wird, darüber gibt der in der Muskelphysiologie allgemein anerkannte „*Meyerhof*sche Kreislauf" Auskunft, den *Warburg* auch für die Erklärung der bei den Tumoren und Embryonen auftretenden Erscheinungen heranzieht. *Meyerhof* fand, daß die O_2-Atmung nicht nur wirkt, indem sie die Produkte des Spaltungsstoffwechsels *oxydiert*, — denn die Atmung bringt im Muskel mehr Milchsäure zum Verschwinden, als sie oxydieren kann —, sondern unter dem Einfluß der Atmung wird außerdem, und zwar in beträchtlichem Anteil, die gebildete Milchsäure zu Kohlenhydrat *resynthetisiert*. Es ergibt sich also folgender Kreislauf:

$$\text{Kohlehydrat} \underset{2}{\overset{1}{\rightleftarrows}} \text{Milchsäure.}$$

Vorgang 1 verläuft freiwillig, auch ohne Anwesenheit von O_2, Vorgang 2 verlangt die Zufuhr von Energie und kommt nur in Gegenwart von Sauerstoff zustande. Die nötige Energie wird von der Atmung geliefert. Übertragen wir diese am Muskel gewonnenen Ergebnisse auf die Vorgänge in Tumor- und Embryonalzellen, so ergibt sich: Ist die Atmung klein bei hoher Glykolyse (Beispiel: Tumor), so tritt auch aerob Milchsäure auf, während bei der großen Atmung der wachsenden Zelle die von

der Atmung gelieferte Energie ausreicht, um die unter anaeroben Verhältnissen sonst auftretende Glykolyse zum Verschwinden zu bringen. Es besteht also eine deutliche zahlenmäßige Beziehung, gewissermaßen antagonistische Verkoppelung zwischen beiden Vorgängen in dem Sinne, daß anaerob gärende Zellen, in O_2 gebracht, je nach der Wirksamkeit ihrer Atmung weniger oder gar nicht mehr Milchsäure erscheinen lassen: Atmung und Gärung sind demnach durch eine chemische Reaktion verbunden, die *Warburg* nach ihrem Entdecker „*Pasteur*sche Reaktion" nennt.

Die Abhängigkeit beider Prozesse voneinander läßt sich jedoch durchbrechen, und zwar folgendermaßen: Bringt man Tumorzellen in sauerstoffhaltige Lösung, der man Blausäureäthylester zugesetzt hat, so bleibt die Atmung in voller Höhe bestehen (der Ester lähmt im Gegensatz zur Säure die Atmung nicht!), es tritt aber gleichzeitig eine der anaeroben fast gleiche aerobe Glykolyse auf: Die Atmung hat jetzt keinen Einfluß mehr auf die Glykolyse, die *Pasteur*sche Reaktion ist *elektiv* gelähmt worden. Was das Wesen, die chemische Grundlage der *Pasteur*schen Reaktion angeht, so nimmt *Warburg* wegen der Analogie der Wirkung des Blausäureäthylesters auf andere Schwermetallkatalysen an, daß auch die *Pasteur*sche Reaktion eine solche Schwermetallkatalyse ist.

Wir hatten vorhin berichtet, daß nach *Warburgs* Untersuchungen die embryonale Zelle im Sauerstoff nicht glykolisiert, bzw. die auftretende Milchsäure durch die hohe Atmung zum Verschwinden gebracht wird. Dazu ist zu sagen, daß diese Verhältnisse, und das ist für das Verständnis des folgenden wichtig, nur für optimale und ideale Bedingungen im vitro gelten. Denn nimmt man z. B. genügend kleine, widerstandslose, sehr empfindliche Embryonen, so genügt allein der Einfluß der Ringerlösung, in der der Versuch angestellt wird, um die Atmung so zu schädigen, daß aerobe Glykolyse auftritt. Dasselbe ist der Fall, wenn man die embryonalen Zellen zuerst einige Stunden unter Stickstoff hält, wobei ihr Atmungsvermögen Schaden erleidet, nicht aber die Glykolyse, und sie dann wieder unter optimal aerobe Verhältnisse zurückbringt: Jetzt bleibt die Atmung dauernd zu niedrig, und wiederum tritt auch aerob Milchsäure auf. Es ist also gelungen, aus dem rein aeroben Stoffwechseltyp den gemischten Typ des Tumor zu erzeugen. Und schließlich noch folgendes: Ersetzt man in den oben erwähnten Versuchen die Ringerlösung durch Serum, schafft also Bedin-

gungen, die den physiologischen Verhältnissen noch mehr entsprechen, so verschwindet die vorher in Ringer dagewesene aerobe Gärung der embryonalen Gewebsschnitte wieder. Doch wählt man die Embryonen nur klein, d. h. jung genug, so reicht selbst das Milieu des Serums nicht mehr aus, um die Glykolyse ganz zu unterdrücken, erst bei Versuchen in Fruchtwasser läßt sich dies dann erreichen.

Man sieht also einmal, daß die wachsende Zelle eine große Neigung besitzt, zu aerober Glykolyse überzugehen, und zweitens, wie äußerst empfindlich die Atmung ist, und wie leicht bereits eine geringe Schädigung derselben zu einer mangelhaften O_2-Verwertung führt, die das Verschwinden der Milchsäure verhindert. Und je jünger die Zelle ist, desto leichter findet, bei größerer Möglichkeit der Schädigung, der Übergang in aerobe Glykolyse statt.

Ging *Warburg* schließlich von wachsenden Zellen zum ruhenden Gewebe über, d. h. zu Untersuchungen an Zellen erwachsener Organismen, so konnte er bei Anwendung genügend feiner Methoden eine ganz geringe anaerobe Glykolyse auch hier noch finden.

Fassen wir also noch einmal kurz die Ergebnisse der gesamten Forschung hinsichtlich Atmung und Glykolyse bei den einzelnen Geweben zusammen, so ergibt sich folgendes Schema:

Gewebe	Atmung	Glykolyse unter anaeroben Bedingungen	Glykolyse unter aeroben Bedingungen
Tumor	klein	sehr groß	hoch
Embryo	groß	hoch	0
erwachsenes Gewebe	groß	minimal	0

Betrachten wir die vorliegenden Verhältnisse in ihrer Beziehung zum Wachstum, so sehen wir, daß am stärksten wachsendes Gewebe am meisten, ruhendes Gewebe am wenigsten glykolysiert. *Warburg* gelangt daher zu dem Satz: „Kein Wachstum ohne Glykolyse", den er als „für den Organismus der höheren Tiere als ohne Einschränkung wahr" bezeichnet.

Doch sind diese Ergebnisse lediglich in vitro, an Zellen und Organschnitten gewonnen worden, und es ist daher die Frage, ob sich die theoretischen Schlußfolgerungen auch auf die Verhältnisse anderer wachsender Organismen, z. B. auf das Kindesalter, übertragen lassen. Mit anderen Worten: Auch der kindliche Organismus wächst, und gilt *Warburgs* Satz allgemein,

so müßte ebenfalls beim Kinde, speziell beim Säugling, der besonders stark wächst, eine erhöhte Glykolyse zu finden sein.

Es ist ohne weiteres klar, daß die Untersuchungen über die Glykolysefähigkeit der Gewebe des Säuglings nicht am Gewebe selbst ausgeführt werden können, vielmehr bleibt kein anderer Weg übrig als der, das Endprodukt der Glykolyse, die Milchsäure im Blut (oder im Urin) zu erfassen und die erhaltenen Werte mit denen des Erwachsenen zu vergleichen. Nach den Deduktionen *Warburgs* aus seinen Untersuchungen besitzt aber schon der Embryo unter optimal experimentellen Bedingungen keine aerobe Glykolyse mehr, und sollte sich daher das Säuglingsblut in seinem Milchsäuregehalt von dem des Erwachsenen unterscheiden, d. h. ein Plus an Milchsäure aufweisen, so könnten für den Organismus nicht die idealen Bedingungen der *Warburg*schen Untersuchungen gelten.

Vielmehr müßte angenommen werden, daß auch unter physiologischen Zuständen die Sauerstoffversorgung der Gewebe nicht ausreicht, daß also sozusagen im Körper teilweise gemischt anaerob-aerobe Bedingungen gegeben sind; denn sonst käme es nicht zu der im Sinne des *Warburg*schen Satzes für das wachsende Alter charakteristischen Glykolyse. Das ist durchaus vorstellbar: In den Kapillargebieten, wo das Blut durch Abgabe von Sauerstoff und Aufnahme von Kohlensäure sauerstoffärmer geworden ist, herrschen wohl kaum jene hinsichtlich der Sauerstoffversorgung beständig optimalen Bedingungen der *Warburg*schen in vitro-Versuche, und hier könnte dann die an sich schon gesteigerte Glykolysefähigkeit der wachsenden Zelle durch Herabsetzung der Größe oder Wirksamkeit der Atmung in erhöhter Milchsäureproduktion zum Ausdruck kommen.

Eine zweite Möglichkeit wäre, durch irgendwelche antikatalytische Vorgänge eine Störung der *Pasteur*schen Reaktion anzunehmen, d. h. eine Hemmung der Abhängigkeit von Atmung und Glykolyse, wie sie *Warburg* durch Blausäureäthylester hervorbringen konnte. Ähnliche Substanzen im Organismus anzunehmen, ist wohl kaum möglich, und wir machen vorläufig nur die ersterwähnte Voraussetzung nicht immer vollkommen aerober Verhältnisse in allen Geweben des wachsenden Körpers mit seinen an sich schon zu gesteigerter Glykolyse neigenden Zellen und der daraus möglicherweise sich ergebenden Steigerung des glykolytischen Endproduktes, d. h. der Milchsäure des Blutes.

Bevor wir aber eine derartige Steigerung der Blut-Milchsäure gegenüber dem Erwachsenen im Sinne unserer Hypothese

verwerten, d. h. als Ausdruck des gesteigerten Wachstums ansehen dürfen, müssen wir noch anderer Faktoren gedenken, die eine Erhöhung des Milchsäuregehaltes bewirken könnten. Es sind dies vor allen Dingen eine Reihe physikalisch-chemischer Bedingungen, deren Änderung, wie bereits seit längerem bekannt ist, auf die zelluläre Milchsäurebildung von Einfluß ist. In erster Linie sei der H-Ionenkonzentration als eines wichtigen Faktors gedacht: Nach *Rona* und *Wilenko*[1]) zeigt die Glykolyse im Blut ihr Maximum bei ph 7,52, während sie unter ph 6,3 nicht mehr nachweisbar ist. (Vgl. im übrigen auch *Warburg*, *Posener*, *Negelein*, Biochem. Zeitschr., Bd. 152, S. 309, 1924, und *Freudenberg* und *Welcker*, Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 43, S. 466, 1926.) Alle Änderungen der ph-Zahl müssen demnach von einer Änderung der Glykolyse begleitet sein. — Weitere Faktoren sind der Bikarbonatgehalt des Plasmas, der bekanntlich großen Schwankungen unterworfen sein kann, und zwar bewirkt hier eine Erhöhung des Bikarbonats bei gleichem ph, Steigerung der Glykolyse. Wie Bikarbonat wirken Änderungen im Phosphatgehalt, auch hier: Phosphaterhöhung-Glykolysesteigerung. — Wir erwähnen weiter, Schwankungen in der O_2-Aufnahme der Gewebe, wobei Verminderung, z. B. bei Stauung, von erhöhter Glykolyse gefolgt ist, sowie Änderung des Blutzuckerspiegels. Erhöhung desselben bewirkt, wie zu erwarten war, bei sonst gleichen Bedingungen vermehrte Glykolyse. Nach *Warburg* liegt der Höchstwert bei einer Konzentration von 0,2 bis 0,3 g-%. — Schließlich wäre noch daran zu denken, daß auch die Produkte der innersekretorischen Drüsen, die als Regulatoren des gesamten Stoffwechsels eine große Rolle spielen, von Einfluß sind. So gelang es z. B. nachzuweisen, daß subkutane Adrenalininjektionen eine starke Steigerung der Blutmilchsäure zur Folge haben, während Ergotamin, im gewissen Sinne ein Antagonist des Adrenalins, häufig geringe Abschwächungen bewirkt[2]). Es ist sehr wahrscheinlich, daß beide Inkrete über Änderungen der Glukosekonzentration des Blutes wirken. — Als letzten Faktors sei der Temperatur gedacht, deren Erhöhung ebenfalls eine Steigerung der Milchsäurebildung bewirkt; wie weit jedoch die physiologisch möglichen Schwankungen der Temperatur von Einfluß sind, ist noch nicht festgestellt.

---

[1]) *Rona* und *Wilenko*, Biochem. Ztschr. Bd. 62. S. 1. 1914.

[2]) *Brahdy* und *Brehme* (erscheint demnächst in d. Ztschr. f. d. ges. exp. Medizin).

Außer diesen Veränderungen des inneren Milieus sei noch daran erinnert, daß Muskeltätigkeit (durch Laktaziologenzerfall und Schreien (durch Alkalose) Schwankungen des Milchsäurespiegels bedingen können. All die vorerwähnten Faktoren müssen also berücksichtigt werden, wenn man daran geht, Milchsäurebestimmungen im Blute zu verwerten; für unseren speziellen Fall heißt das, erst wenn alle Bedingungen konstant sind, kann ein Mehr des Säuglingsbluts an Milchsäure im Sinne der der wachsenden Zelle innewohnenden Eigenschaft, vermehrt Milchsäure zu bilden, gedeutet, d. h. mit erhöhtem Wachstum in Zusammenhang gebracht werden.

Nun lassen sich aber eine große Anzahl der vorerwähnten Faktoren in Rechnung ziehen, so werden wir z. B. Rachitis und Tetanie besonders betrachten müssen, ferner akute Ernährungsstörungen und Fieber ausschalten, wie überhaupt alle Zustände, bei denen bekanntermaßen Änderungen des inneren Milieus zu erwarten sind, nicht in die Gruppe der Normalwerte eintragen. Wir erwähnen ferner noch besondere Ernährungsverhältnisse (z. B. Malzsuppe), schlechte Sauerstoffversorgung der Gewebe bei Anämie u. a. m. Dann werden wir stets nüchtern und nach längerer Muskelruhe, ohne Stauung und ohne Schreien, das Blut entnehmen müssen, um so auf alle nur mögliche Weise eine Konstanz der Untersuchungsbedingungen zu erreichen. Da sich aber manche Faktoren unserer Kenntnis entziehen — wir verweisen z. B. auf die Schwankungen des Bikarbonatgehaltes im Plasma —, bzw. aus äußeren Gründen nicht stets mitzubestimmen sind, so werden wir durch eine *sehr große Zahl von Untersuchungen* diese Fehlermöglichkeiten zu verkleinern suchen, und möchten gerade in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, daß nur ein ganz großes Zahlenmaterial es erlaubt, gewisse Schlüsse und Gesetzmäßigkeiten aus den bei Milchsäurebestimmungen erhobenen Befunden abzuleiten.

Schließlich sei noch an folgende Möglichkeit gedacht: Es könnte sich ja, wenn der Gehalt des Säuglingsblutes an Milchsäure ein höherer als der des Erwachsenen ist, nicht um eine vermehrte Bildung, sondern um eine herabgesetzte, gestörte Resynthese im Sinne des *Meyerhof*schen Kreislaufes handeln. Nach allem, was bisher von experimentellen Tatsachen und aus den Verhältnissen beim Erwachsenen bekannt ist, liegt kein Grund dafür vor, anzunehmen, daß die Resynthese beim Säugling *gestört* sein sollte. Allerdings muß man aber damit noch rechnen, daß bei der zu bewältigenden, d. i. zu resynthetisieren-

den, großen Menge Milchsäure der Vorgang der Resynthese *nicht immer mit der Bildung Schritt hält.* Und so kommt es denn letzten Endes bei der vermehrten glykolytischen Tätigkeit der wachsenden Zellen und der dieser nicht ständig angepaßten Resynthese zu der für das Wachstum charakteristischen Vermehrung des glykolytischen Endproduktes im Blut.

Methodik.

Bevor wir auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen näher eingehen, seien zunächst die Bestimmungsmethoden, deren wir uns bedienten, und die Maßnahmen geschildert, die getroffen wurden, um eine Konstanz der Versuchsbedingungen nach Möglichkeit zu erreichen. Zur Milchsäurebestimmung wurde

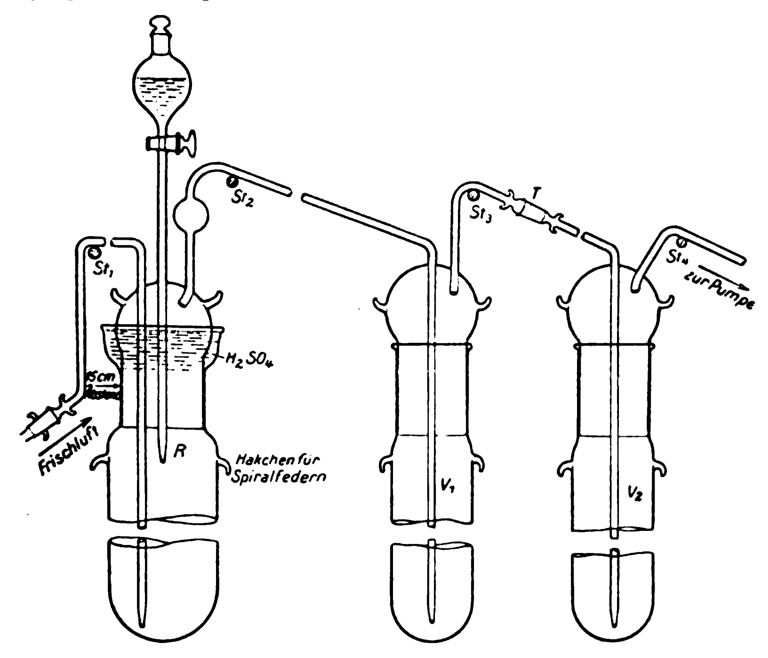


Abb. 1. Schematische Zeichnung des zur Milchsäurebestimmung dienenden Apparates.

eine Modifikation der *Clausen*schen [1]) Mikromethode angewandt, deren Grundlagen von uns andernorts [2]) ausführlich beschrieben sind, doch sei hier der Gang der Bestimmung und die Arbeitsvorschrift kurz wiedergegeben. Das Prinzip der Methodik ist, daß die Milchsäure des enteiweißten und entzuckerten Blutfiltrates in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure als Azetaldehyd durch einen Luftstrom in eine Vorlage herübergeführt wird, wo dieser sich an Na.-bisulfit anlagert. Zur Titration wird erst alles noch überschüssige Bisulfit mit Jod entfernt, dann alkalisiert und nunmehr der vorher an den Aldehyd gebunden gewesene Bisulfitanteil durch Titration mit genau n/200 Jod ermittelt. Die Relation: 40 ccm n/200 Jod = 9 mg Milchsäure gibt

[1]) *Clausen,* Journ. of biol. chemistry. Bd. 52. Nr. 2. 1922.

[2]) *Brehme* und *Brahdy,* Biochem. Ztschr. Bd. 175. S. 348. 1926.

unter Berücksichtigung aller stattgehabten Verdünnungen den Wert für Milchsäure in Milligrammprozent an. Zur Bestimmung dient der in der Zeichnung wiedergegebene Apparat (s. Abb. 1)[1]).

Von wichtigen Einzelheiten sei erwähnt: R, das Reaktionsgefäß, ist mit Schwefelsäure (die Vorlagen V 1, V 2, mit Hahnfett) gedichtet, um organisches Dichtungsmaterial zu vermeiden, und steht in einem durch Thermoregulator konstant auf 145—150° gehaltenen Ölbad. V1 wird durch ein Wasserbad genügend gekühlt. Der Apparat wird an wagerechten, in Stativen eingespannten Stangen aufgehängt. Die Bruchgefahr erwies sich bei uns in über 1200 Bestimmungen als sehr gering. Zur Durchlüftung dient Luft von außerhalb des Laboratoriums (kleine Gummischlauch- oder Glasrohrleitung) und eine gutlaufende Wasserstrahlluftpumpe. Die Empfindlichkeit der Methode ist bei den im Blut in Betracht kommenden Werten mit ca. 95% konstanter Ausbeute ermittelt worden. Durch wiederholte Laktatanalysen und Leerbestimmungen wurde die Methode immer wieder kontrolliert.

Reagenzien (alles pro analysi): Na.-oxal. — 10% Na.-wolfram. — $\frac{2}{3}$ n/H_2SO_4. — 5% $CuSO_4$. — $Ca(OH)_2$ in Substanz. — H_2SO_4 konzentriert. — ca. 1%. Na.-bisulfit. — Etwa n/5 und genau n/200 Jod. — $NaHCO_3$ gesättigt. — 1% Bang-Stärke. —

Einzelheiten: Oxalatvollblut nach *Folin-Wu* enteiweißt (1 Vol. Blut, 7 Vol. H_2O mit gleicher Pipette, je 1 Vol. 10% Na.-wolfram. und $\frac{2}{3}$ n/H_2SO_4). Schütteln, 10—15′ zentrifugieren, filtrieren. Je 20 ccm Filtrat plus 8 ccm 5% $CuSO_4$ mit 1 Löffelchen (ca. 0,7 g) $Ca(OH)_2$ versetzen, schütteln, nach 1 Stunde 5—10′ zentrifugieren, abgießen und je 10 ccm Filtrat in Reaktionsgefäß überführen. 10 ccm konzentrierte H_2SO_4 in den Trichter, je 10 ccm 1% Natrium-Bisulfit in V 1 und V 2. Luftstrom laufen lassen, H_2SO_4 durch den Trichter zugeben, 1—1¼ Stunde bei 145—150° destillieren. Vorlagen (V 1 und V 2 je eines Apparates zusammen) quantitativ in Becherglas überführen, mit Jod vorsichtig überschüssiges Na.-bisulfit beseitigen (erst n/5, dann n/200 Jod, Stärke als Indikator), ca. 15 ccm $NaHCO_3$ zusetzen und nunmehr mit n/200 Jod titrieren, bis Endpunkt 1 Minute lang konstant bleibt. Tabelle ergibt Wert in Milligrammprozent, falls 10 ccm nach Vorschrift entzuckerten Folin-Wu-Filtrates destilliert wurden. Vorher ist ein Leerwert von 0,06 n/200 Jod abzuziehen.

Tabelle 1.

ccm	Milchsäurewerte in mg-Proz. für ccm n/200 Jod									
	Hundertstel ccm									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,0	0,0	0,3	0,6	0,9	1,2	1,6	1,9	2,2	2,5	2,8
0,1	3,1	3,5	3,9	4,2	4,4	4,7	5,0	5,4	5,7	6,0
0,2	6,3	6,6	6,9	7,2	7,5	7,9	8,2	8,5	8,8	9,1
0,3	9,4	9,7	10,1	10,4	10,7	11,0	11,3	11,7	12,0	12,3
0,4	12,6	12,9	13,2	13,5	13,9	14,2	14,5	14,8	15,1	15,5
0,5	15,8	16,1	16,4	16,7	17,0	17,3	17,6	18,0	18,3	18,6
0,6	18,9	19,2	19,5	19,8	20,2	20,5	20,8	21,1	21,4	21,7
0,7	22,1	22,4	22,7	23,0	23,3	23,6	23,9	24,3	24,6	24,9
0,8	25,2	25,5	25,8	26,1	26,5	26,7	27,1	27,4	27,7	28,0
0,9	28,3	28,7	29,0	29,3	29,6	29,9	30,2	30,6	30,9	31,2

[1]) Der Apparat kann von der Firma Vetter, Heidelberg, Hauptstr. 5, bezogen werden.

Für eine Doppelbestimmung genügen 3 oder 4 ccm Blut. Die Entnahme geschah, um möglichst gleichmäßige äußere Bedingungen zu schaffen, stets am 4 Stunden nüchternen Säugling durch Punktion des Sinus longitudinalis mit einer 5-ccm-Spritze, die etwas Oxalat in Substanz enthält. Fiebernde Kinder waren natürlich ausgeschlossen, auch wurde sorgfältig darauf geachtet, daß die Säuglinge vorher nicht geschrieen hatten oder unruhig waren. (Schreien, das nach Beginn der nur wenige Sekunden dauernden Entnahme eintrat, war, wie wir bemerken konnten, ohne Einfluß.) Proben, bei denen die Verhältnisse nicht diesen Bedingungen entsprachen, wurden von der Bestimmung bzw. Verwertung ausgeschlossen [1]). In vielen Fällen, bei denen bereits Veränderungen des Serum-Ca.- und -P-Gehaltes möglicherweise vorhanden sein konnten, d. h. bei Kindern über 2 Monaten, wurde gleichzeitig Serum für die betreffenden Bestimmungen gewonnen. So war es möglich, wenigstens zwei Sonderzustände der physikalisch-chemischen Zusammensetzung des Blutes, von denen ein Einfluß auf die Milchsäurebildung zu erwarten ist, Rachitis und Tetanie, zu erfassen, und durch die übrigen Vorsichtsmaßnahmen jene Konstanz der Versuchsbedingungen zu erhalten, die als unerläßlich für die Verwertung der Befunde erachtet werden muß. Wenn sich trotz alledem eine ziemlich große Streuungsbreite in den einzelnen Gruppen ergab, so liegt das eben daran, daß eine Reihe von Faktoren, von denen der Milchsäuregehalt des Blutes abhängt, sich unserer Bestimmung entzieht. Ein Nachteil, der nur durch eine sehr große Zahl von Untersuchungen so gut wie möglich ausgeglichen werden kann.

Was die außerdem angestellten Serum-P- und -Ca-Untersuchungen anlangt, so bedienten wir uns dazu der Methode *Bell-Doisy-Briggs* (für die P-) und *Kramer-Tisdall* für die Serum-Ca-Bestimmung.

Material.

Unser Material umfaßt im ganzen 786 Milchsäurebestimmungen, die in der Zeit von März bis Juli 1926 und November 1926 bis Mai 1927 fortlaufend stets in Doppelkontrollen ausgeführt wurden [2]). In den Monaten August bis 21. November 1926 konnten aus äußeren Gründen keine fortlaufenden Untersuchungen stattfinden, doch überzeugten wir uns durch etwa 80 Stichproben in diesen Monaten, daß die Milchsäurewerte in normalen Grenzen lagen. (Der Durchschnittswert dieser Zeit beträgt für ältere Säuglinge 14,0 mg-%.) Die restlichen 700 Bestimmungen verteilen sich also auf 11 Monate, d. h. in jedem Monat wurden durchschnittlich 65 Kinder untersucht.

---

[1]) Erwähnt sei hier nur kurz, daß wir bei annähernd 800 Sinuspunktionen niemals einen Zwischenfall gehabt haben. Allerdings lag die Ausführung der Punktion stets in der gleichen Hand.

[2]) Die Bestimmungen wurden im März bis Mai 1926 von *Brahdy* und *Brehme* zusammen, später allein durch den zweiten ausgeführt, die Serum-P- und -Ca-Analysen erfolgten während der ganzen Zeit durch *György*.

Das gesamte Zahlenmaterial aller unserer Bestimmungen haben wir nach verschiedenen Gesichtspunkten gruppiert und ausgewertet. Zunächst finden sich alle erhobenen 786 Werte, datummäßig geordnet, in den Schlußtabellen aufgeführt, bei jedem Säugling das Alter und, soweit untersucht, Serum-Ca- und P-Werte des Untersuchungstages. In der Spalte „Bemerkungen" wird auf besondere Verhältnisse, wie Tetanie oder besondere Ernährung usw. hingewiesen.

Tabelle 2.

I. ältere Säuglinge		II. erstes Trimenon		III. Brustkinder		IV. Rachitiker		V. latente Tetaniker		VI. manifeste Tetaniker	
Zahl	Durchschnittswert	Zahl	Durchschnittswert	Zahl	Durchschnittswert	Zahl	Durchschnittswert	Zahl	Durchschnittswert	Zahl	Durchschnittswert
358	13,8	164	18,7	27	18,5	103	12,3[1])	48	15,5	12	20,4

Dann haben wir die erhobenen Werte nach gewissen Gruppen getrennt und in einer Tabelle (Tabelle 2) zusammengestellt. Diese enthält in den einzelnen Spalten die Zahl der innerhalb der betreffenden Gruppe untersuchten, sowie den aus der Gruppensumme und Anzahl errechneten Durchschnittswert für die einzelne Gruppe, innerhalb deren übrigens die Streuung der Werte nicht unerheblich war, was bei der vor uns eingangs erwähnten Labilität des intermediären Laktatstoffwechsels und bei der Unmöglichkeit, *alle* maßgeblichen Faktoren zu erfassen, nicht verwunderlich ist.

Zu den einzelnen Gruppen wäre noch zu sagen: Als „ältere Säuglinge" sind gesunde, künstlich genährte, nicht rachitische oder tetanische Kinder jenseits des ersten Trimenons bezeichnet. „Brustkinder" sind solche, die bis zum Tage der Untersuchung ununterbrochen nur Frauenmilch als einzige Nahrung erhalten hatten. Als Rachitiker wurden alle die Kinder angesehen, die bei der klinischen Untersuchung rachitische Symptome sowie einen Serum-P-Wert niedriger als 4,4 mg-% aufwiesen, als Tetaniker schließlich alle Säuglinge mit Serum-Ca $< 8{,}0$ mg-%, latente von manifesten Tetanikern durch Prüfung der einschlägigen Symptome unterschieden.

Um den Unterschied der einzelnen Gruppen noch deutlicher hervortreten zu lassen, haben wir ferner die Werte der älteren

[1]) Bei Berücksichtigung auch der Sommer-Rachitisfälle erhöhen sich die betreffenden Zahlen auf 177 bzw. 12,7 mgr-%.

Säuglinge und des ersten Trimenons (in Abbildung 2) als einzelne Säulen einander gegenübergestellt, sowie eine Gruppe „Erwachsenen-Werte“ (Durchschnittsmittel aus 50 Bestimmungen) hinzugefügt. Schließlich wurde, um den uns bei den fortlaufenden Untersuchungen aufgefallenen Unterschied der Durchschnittswerte in den einzelnen Monaten des Jahres zur Darstellung zu bringen, aus den Werten jeweils einer Woche (in wenigen Fällen von zwei Wochen) ein Durchschnittswochenwert errechnet und dieser in die Jahreskurve (Abbildung 3) eingetragen. Nachdem sich herausgestellt hatte, daß Kinder des ersten Trimenons, sowie Brustkinder sich durch besonders hohe Werte auszeichneten, wurden diese nicht zur Feststellung der Wochendurchschnittswerte herangezogen, weil nicht immer gleichmäßig viel Säuglinge des ersten Trimenons (und Brustkinder) in den einzelnen Wochen untersucht werden konnten. Gleichzeitig mit dieser „Jahreskurve“ der Milchsäure haben wir die Werte der mittleren Sonnenscheindauer[1]) und der durchschnittlichen Tagestemperatur in 14 tägigen Mittelwerten eingetragen, weil möglicherweise gewisse Besonderheiten im Verlauf der Milchsäurekurve mit klimatischen Faktoren in Zusammenhang gebracht werden können. Ausführlicheres darüber wird weiter unten gesagt werden. — Da, wie bereits erwähnt, in der Zeit vom 2. August bis 21. November 1926 keine fortlaufenden Bestimmungen ausgeführt wurden, haben wir für diesen Abschnitt auf eine kurvenmäßige Darstellung verzichtet, obwohl der Durchschnittswert in dieser Zeit (mit 14,0 mg-% auf Grund von 80 Bestimmungen) nicht aus dem Rahmen der übrigen Werte herausfällt.

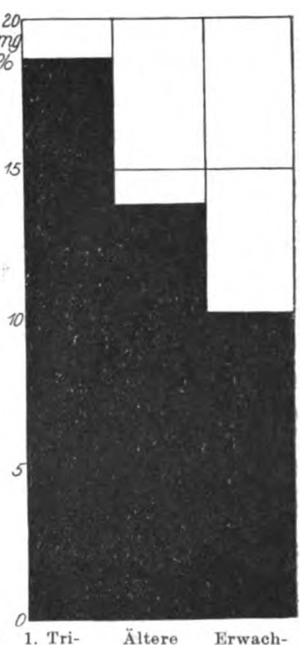


Abb. 2. Durchschnittswerte des Blutmilchsäuregehaltes in den verschiedenen Altersstufen.

Besprechung der Ergebnisse.

Betrachten wir die Durchschnittswerte der einzelnen Altersstufen, also in Tabelle 2 und Abbildung 2, vom Stand-

[1]) Die Werte verdanken wir der Freundlichkeit der Universitäts-Sternwarte Heidelberg-Königstuhl.

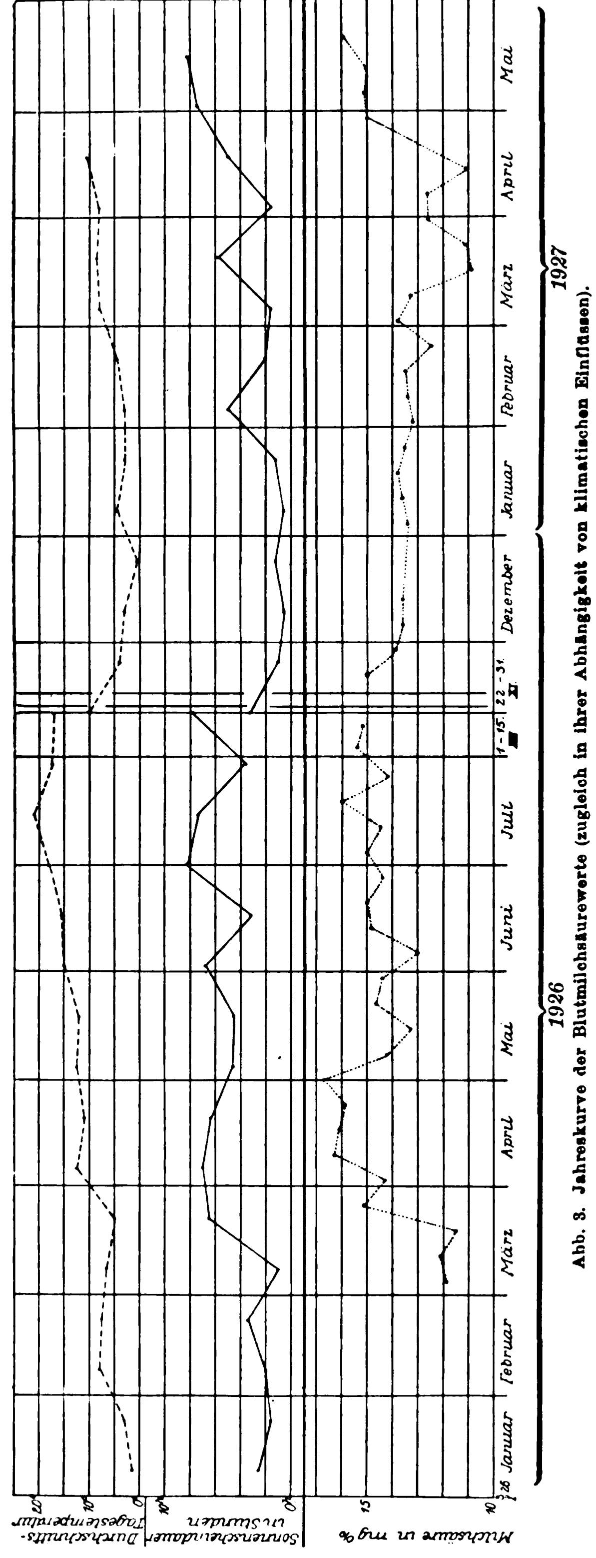


Abb. 3. Jahreskurve der Blutmilchsäurewerte (zugleich in ihrer Abhängigkeit von klimatischen Einflüssen).

punkt unserer Ausgangsthese, d. h. der Frage nach einer Beziehung zwischen Wachstum und Glykolyse, so finden wir folgende Werte: Säuglinge 13,8, Erwachsene 10,2 mg-%[1]), welch letzterer Wert den bisher bekannten Angaben der Literatur (vgl. *Valentin, Schuhmacher, Mendel-Goldscheider, Löser*) entspricht. Der Unterschied zwischen Erwachsenen und Säuglingen ist also ein ziemlich beträchtlicher. Er beträgt, in Prozent ausgedrückt, 35% gegenüber dem Erwachsenen.

Die Gültigkeit des *Warburg*schen Satzes: „Kein Wachstum ohne Glykolyse" konnte also von uns auch für den jenseits der embryonalen Zeit stehenden Organismus, d. h. den Säugling erwiesen werden. Die erhöhte Wachstumstendenz des Organismus, die sich im Versuch am Gewebe in vitro in gesteigerter Glykolyse kundgibt, zurückführbar auf die der wachsenden Zelle stets innewohnende Neigung zu erhöhter Milchsäurebildung, prägt sich also auch in vivo am glykolytischen Endprodukt, der Milchsäure des Blutes aus. Unsere vorher gemachte Annahme, daß die Sauerstoffversorgung der Gewebe des Säuglings in vivo nicht ausreicht, um die gesteigerte Glykolysefähigkeit seiner Zellen zu unterdrücken, besteht also zu Recht.

Noch auffallender wird der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen, wenn wir das erste Trimenon in den Kreis unserer Betrachtung ziehen, das, wie wir wissen, neben einer Reihe anderer Besonderheiten, auch durch ein gegenüber den weiteren Lebensmonaten gesteigertes Wachstum ausgezeichnet ist. Diese Tatsache findet nun in den besonders hohen Werten des ersten Trimenons ihren, man könnte beinahe sagen, titrierbaren und experimentell faßbaren Ausdruck: Denn der Durchschnittswert für das erste Trimenon liegt mit 18,7 mg-% um 83% höher als derjenige der Erwachsenen und übertrifft die Zahl für die weiteren Lebensmonate des Säuglingsalters auch noch um 31%. Mit anderen Worten: Je jünger also ein Organismus ist, desto näher steht er bezüglich seines Stoffwechseltyps noch dem embryonalen Zustand, wo er besonders starke glykolytische Fähigkeiten aufweist, Fähigkeiten, die er mit steigendem Alter immer mehr verliert, was wir auch bei einer Anzahl von Kindern, bei denen wir monatliche Reihenunter-

[1]) Dies bedeutet gegenüber den in der vorläufigen Mitteilung (Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 34. 1926) veröffentlichten, in einem kleineren Zeitraum, nicht dem ganzen Jahr erhobenen Werten (Säuglinge 14,2, Erwachsene 9,3 mgr-%) eine geringe Verschiebung.

suchungen vornehmen konnten, nachzuweisen in der Lage waren (vgl. Tabelle 5 und Abb. 2).

Aus den vorstehend aufgeführten Befunden geht also die große Bedeutung der Milchsäure für das Wachstum hervor; denn überall, wo dieses stattfindet, ist sie nachweisbar, oder noch deutlicher, ohne Milchsäure kein Wachstum[1]). In welcher Weise allerdings die Milchsäure am Wachstum beteiligt ist, wie sie in die speziellen Vorgänge des Aufbaues neuer Zellen eingreift, kurz, wie sie dabei wirkt, wissen wir heute noch nicht. Die Aufklärung dieser Frage muß weiterer experimenteller Forschung vorbehalten bleiben. Wir erwähnen hier einen Satz aus einer der *Warburg*schen Arbeiten, der gleichzeitig die gesamte Bedeutung der Milchsäure für den Organismus zu umschreiben sucht: „Der Organismus macht die anaerobe Spaltungsreaktion verschiedenen Zwecken dienstbar. Er verwendet sie im Muskel zur Gewinnung von mechanischer Arbeit, in der

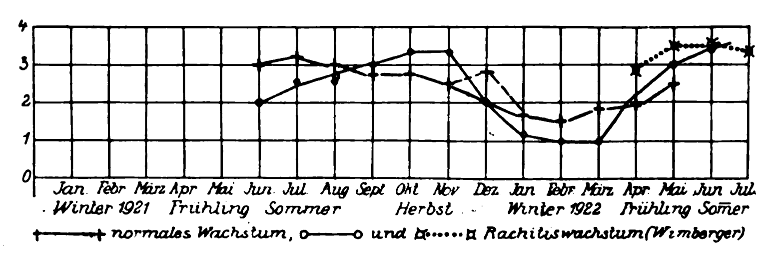


Abb. 4. Vergleich des normalen und rachitischen Wachstums (*Wimberger*).

wachsenden Zelle zur Gewinnung von Substanz, er mag sie in anderen Fällen zu anderen Zwecken verwenden."

Besteht aber nun, wie wir zeigen konnten, eine besondere Beziehung der Milchsäure zum Wachstum, so muß sich noch ein anderer Zusammenhang ergeben: Wir wissen, nicht nur eindrucksgemäß und im Vergleich mit der gesamten belebten Natur, sondern durch exakte Messungen, in der letzten Zeit besonders durch röntgenographische Messungen von *Wimberger*[2]), daß im Frühjahr ein fast krisenartiges Längenwachstum einsetzt (s. Kurven in Abb. 4). Wäre die Glykolyse nun wirklich ein Ausdruck der Wachstumsvorgänge im Organismus, so sollte dies sich auch an einer Jahreskurve der Milchsäurewerte bemerkbar machen. Betrachten wir eine solche (Abb. 3), so er-

[1]) Daß der Satz sich übrigens nicht umkehren läßt, d. h. wo Glykolyse, da Wachstum, konnte *Warburg* an der Retina und grauen Substanz des Gehirns zeigen, die beide, ohne besonders stark zu wachsen, sehr hohe Glykolyse zeigen.

[2]) Vgl. auch *Frank* aus der Jbrahimschen Klinik.

gibt sich in der Tat: Im März ein Tief, dann Ende März, Anfang April ein Emporschnellen zu Werten, die Anfang Mai ihren Jahresgipfel erreichen, sich im Sommer ungefähr auf gleicher Höhe halten, und im Januar Februar wieder zum Winter-Tief absinken. Eine deutliche Beziehung also zwischen Jahreszeit einerseits und Milchsäurespiegel und Wachstum andererseits. Ein greifbarer Anhaltspunkt für das, was wir „hormonale Frühjahrskrise" zu nennen pflegen. Daß diese Verhältnisse im März/April 1926 kein Zufall sind, wird dadurch bewiesen, daß auch im zweiten Jahre wiederum ein solcher Frühjahrsgipfel zu verzeichnen ist: Wieder erhebt sich die Kurve aus Zahlen von etwa gleicher Tiefe wie im März 1926 zu hohen Werten, der Anstieg erfolgt aber nicht bereits im März, sondern erst Mitte bis Ende April, ist also um ca. 4 Wochen verschoben. Den Grund dafür erblicken wir in dem besonderen Charakter des Frühjahrs 1927, das sich durch geringe Sonnenscheindauer, häufige Regenperioden und kühles Wetter auszeichnete. Wie die Kurve der wirksamen täglichen Sonnenscheindauer ergibt (in Abb. 3), setzt in der Tat die im vorigen Jahre (1926) aus einem gleichmäßigen Tief im Januar/Februar/März erfolgte Zunahme der täglichen Sonnenscheindauer in diesem Jahre (1927) erst Mitte April ein, der Frühling kommt nach je einem, man möchte sagen „vergeblichen Versuch" im Februar und Mitte März, nun erst zum Durchbruch, und dem analog liegt auch der Anstieg der Blutmilchsäurewerte im Jahre 1927 später wie in 1926. Durch zwei verschiedene Methoden also, durch rein meteorologische Beobachtungen und stoffwechselchemische Untersuchungen, konnte demnach das spätere Einsetzen des Frühjahrs registriert werden.

Einen weiteren Beitrag zur Frage der Abhängigkeit glykolytischer Vorgänge von der Jahreszeit bilden Befunde, die durch *W. Keller*[1]) an unserer Klinik erhoben werden konnten. Es zeigte sich nämlich an einer, aus anderen Gründen vorgenommenen, laufenden Untersuchungsreihe, daß die Glykolysefähigkeit isolierter Meerschweinchenorgane (Leber) im Glykolyseversuch in vitro im Frühjahr eine Tendenz zur Steigerung aufwies.

In ähnlichem Zusammenhang wie die Beziehung der Milchsäure zum Wachstum und zu den jahreszeitlichen Schwankungen desselben, hat bereits vor einigen Jahren der eine von uns (*G.*) auf die Bedeutung der Phosphate für die gleichen Vorgänge hingewiesen. Ist dies richtig, so müßte sich der für die Milchsäure gefundene besondere Gipfel auch für die Phosphate nachweisen lassen.

[1]) *Keller,* Ztschr. f. d. ges. exp. Medizin. 1927.



Heß und *Lundagen* [1]) haben vor Jahren auf Grund ausgedehnter Serum-Phosphatbestimmungen einer derartigen Vermutung bereits Ausdruck gegeben, daß nämlich die Phosphatkurve im Winter sich in niedrigen Werten bewege, im Frühjahr jedoch ein Anstieg zu verzeichnen sei und diese Verhältnisse mit der gesteigerten Intensität der Ultraviolettbestrahlung in Zusammenhang gebracht. Ihre Untersuchungen haben aber nach unserer Ansicht den einen grundlegenden Fehler, daß sie, allem Anschein nach, *alle* von ihnen erhobenen Phosphatwerte, auch die der Rachitiker, zur Aufstellung ihrer Kurve verwandt haben. Es ist selbstverständlich, daß bei der besonderen Häufung der Rachitis im Winter die Kurve der Phosphate heruntergedrückt wird, im Frühjahr aber mit der nun einsetzenden, teilweisen Spontan-

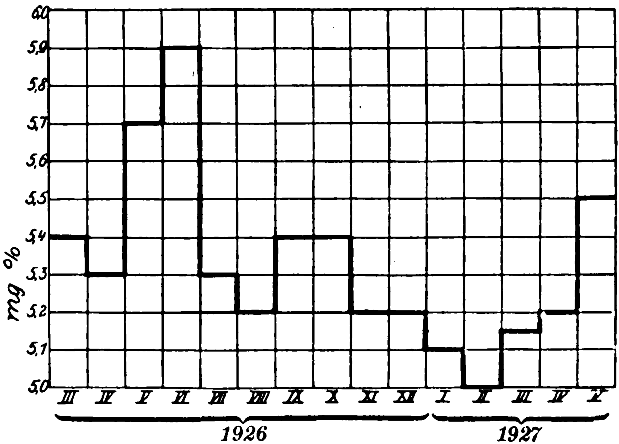


Abb. 5. Jahreszeitliche Schwankung des anorganischen Serumphosphates „normaler" (nicht rachitischer!) Säuglinge.

heilung der Rachitis wieder in die Höhe geht. Soll die besondere Beziehung der Phosphate zum Wachstum erwiesen werden, so müssen bei der speziellen pathologischen Bedeutung der rachitischen Hypophosphatämie die erniedrigten Werte der Rachitiker ausgeschaltet werden. Erst dann, wenn man die Serum-P-Werte *oberhalb* des rachitischen Bezirkes gesondert betrachtet und nunmehr im Frühjahr höhere Werte findet, als in den übrigen Monaten des Jahres, kann man den Phosphaten eine besondere Beziehung zum Wachstum zusprechen. Bei der Aufstellung der Kurve (Abb. 5) gingen wir also so vor, daß wir alle Serum-P-Werte über 4,5 mg-%, im ganzen 312, „Normalwerte" von März 1926 bis Mai 1927, zusammenstellten, und in der Tat ergibt sich dann sowohl im Frühjahr 1926 wie 1927

---

[2]) *Heß* und *Lundagen,* Journ. Am. Med. Assoc. 1922. Bd. 79. S. 2210.

ein besonderer Gipfel der Werte: Phosphat und Milchsäure weisen beide zur Zeit der größten Wachstumstendenz die höchsten Werte auf.

Interessant und wichtig erscheint uns in diesem Zusammenhang, darauf hinzuweisen, daß es *Falkenheim* und *Kruse* durch Bestimmung des titrierbaren Blutalkalis ebenfalls (im Frühjahr 1924 und 1925) gelungen ist, eine krisenhafte Verschiebung derselben festzustellen[1]). (S. Abb. 6.)

Und zwar nimmt der Gehalt an titrierbarem Alkali, der im Winter niedrig liegt, in *beiden* Jahren im April/Mai erheblich zu. Wie wir oben ausgeführt haben, ist die Glykolyse in hohem Maße von der H-Ionenkonzentration und dem Alkali-(Bikarbonat)-Gehalt des Milieus, in dem sie stattfindet, abhängig, und zwar erfolgt bei Erhöhung des ph und des Bikarbonatgehaltes eine Glykolysesteigerung, d. h. eine Vermehrung der Milchsäure. Hier stehen wir also der scheinbar paradoxen Erschei-

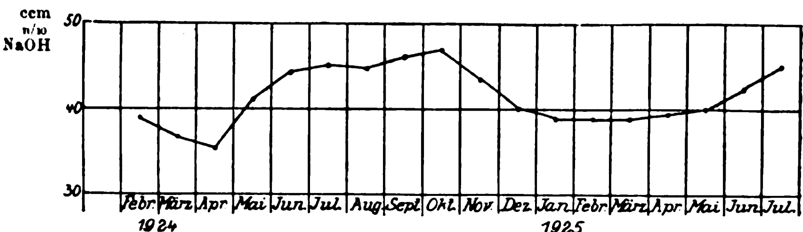


Abb. 6. Jahresschwankung des titrierbaren Blutalkalis. (*Falkenheim* und *Kruse*).

nung gegenüber, daß die Erhöhung der titrierbaren Erdalkalien neben der Vermehrung einer Säure, der Milchsäure, möglich ist.

Eine solche Erhöhung des Alkalis tritt nun nach den beiden Autoren im Frühjahr wohl stets ein, und nun läßt sich auch ganz gut das Heraufgehen der Milchsäurewerte in dieser Zeit verstehen: Das Plus an Alkali begünstigt die Glykolyse, ebenso wie übrigens auch die hohen Phosphatwerte, deren besonderes Ansteigen im Frühjahr von uns soeben besprochen wurde, glykolysefördernd wirken. — Alle diese Erscheinungen, nachgewiesen 1924—25 am titrierbaren Alkali, 1926—27 an Milchsäure und Phosphaten, festgestellt ferner durch Wachstumsmessungen, reihen sich also gut aneinander.

Betrachten wir nunmehr die Gruppe der Brustkinder, denen wir bereits eingangs eine Sonderstellung eingeräumt haben, weil wir bei ihnen besonders hohe Werte feststellten. Nun handelt es sich zwar meist um Kinder des ersten Trimenons, doch sind

[1]) *Falkenheim* und *Kruse*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 41. 1926.

auch einige ältere Kinder (5—7 Monate) dabei, deren Blut-Milchsäurewert ganz aus dem für dieses Alter bereits üblichen Rahmen niedrigerer Werte herausfällt (z. B. Endrich, 6 Monate, 29. Juli 1926, 20,2; Ehrhardt, 5 Monate, 18. Mai 1927, 18,0 mg-%). Eine Erklärung dafür sehen wir wiederum, unter Hinweis auf die Bedeutung des „inneren Milieus" für den Ablauf glykolytischer Vorgänge in der, nun wohl allgemein anerkannten alkalotischen Stoffwechselrichtung der Brustkinder im Gegensatz zu der Azidose der Flaschenkinder [1]).

Doch gibt es noch eine andere Möglichkeit der Deutung: Wir haben daran gedacht, daß die Milchsäure im Darm durch Gärungserreger entstanden und von dort in den Kreislauf gelangt sein könnte. Wie nun aber *Brahdy* an unserer Klinik zeigen konnte [2]) gelangt per os zugeführte Milchsäure (Buttermilch und Milchsäuremilch) nicht in den großen Kreislauf. Die Kurve des Milchsäurespiegels (6 Versuche mit 6 Kontrollen) nach einer milchsäurehaltigen Nahrung verläuft bei demselben Säugling genau so wie nach einer gewöhnlichen Mahlzeit. Die Schwankungen innerhalb der einzelnen Kurven sind wahrscheinlich lediglich durch die während der Verdauung einsetzende Alkalose zu erklären. So ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß die Milchsäure vom Darm zwar resorbiert, in der Leber jedoch zurückgehalten wird, auf jeden Fall nicht jenseits der Leber in den Kreislauf tritt.

Außerdem aber käme noch die Möglichkeit einer anhepatischen Resorption der in den Stühlen enthaltenen Milchsäure aus den alleruntersten Rektumpartien in Frage, die bekanntlich von den venae haemorhoidales inf. versorgt werden und ihr Blut anhepatisch in die cava inf. senden [3]). Wir haben diese Frage dadurch zu entscheiden gesucht, daß wir Säuglingen Milchsäureklysmen verabreichten (die übrigens ohne jeden Nachteil waren), und nunmehr nach 5, 15, 30 oder 45 Minuten den Milchsäuregehalt des Blutes bestimmten. In drei Versuchen konnten wir gleichmäßig finden, daß selbst bei rektaler Gabe von einer den Gesamtgehalt des Blutes um über das 10fache übertreffenden Menge keine Schwankung des Milchsäurespiegels auftrat.

Als Beispiel diene folgender Versuch: Kind Hildenbrand, 8 Mon. Gewicht 7,8 kg, Blutmenge also $^1/_{13}$ davon = etwa 600 ccm. Milchsäuregehalt des Blutes vor dem Versuch 12,3 mg-%, d. h. 75 mg Gesamtmenge im Blut. Zugeführt per Klysma 550 mg Milchsäure. Milchsäuregehalt nach 5 Minuten 11,7, nach ½ Stunde 11,7 mg-%.

---

[1]) *Stenström*, Acta paediatrica. 1. 1922. — *György*, Jahrb. f. Kinderh. 99. 1922. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 43. 1924. — *György, Kappes, Kruse*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 41. 1926.

[2]) *Brahdy, M. B.*, Americ. journ. of diseases of children. Bd. 33. 1927.

[3]) Wir verdanken diese Anregung Herrn Prof. *Bessau* anläßlich unserer ersten Mitteilung auf der Düsseldorfer Tagung.



Die rektal gegebene Milchsäure, und in gleicher Weise die im Stuhl durch Bifidusgärung gebildete, wird also entweder gar nicht resorbiert oder verschwindet auch nach erfolgter anhepatischer Resorption sofort. Jedenfalls bringt der Körper, was auch von anderer Seite gezeigt werden konnte[1]), exogen zugeführte Milchsäure beinahe momentan zum Verschwinden. Wir glauben uns daher nunmehr zu dem Schluß berechtigt, daß der erhöhte Milchsäuregehalt natürlich genährter Säuglinge mit den besonderen Verhältnissen des „inneren Milieus" dieser Kinder zusammenhängt, ohne aber daraus etwa, wegen des Zusammenhanges zwischen Glykolyse und Wachstum, weiter schließen zu wollen, daß Brustkinder nun besonders stark wachsen müßten. Überhaupt möchten wir mangels experimenteller Untersuchungen davon Abstand nehmen, dem besonders hohen Milchsäuregehalt beim Brustkind irgendeine Bedeutung, besonders in teleologischer Hinsicht, zusprechen zu wollen.

Daß auch eine andere Nahrung, deren alkalisierende Wirkung auf den Stoffwechsel bekannt ist, die Malzsuppe, mit hohem Blut-Milchsäuregehalt einhergeht, zeigte uns ein Fall, dessen auffallend und gleichmäßig hohe Werte zu Zeiten der Malzsuppenernährung (bei anderer Kost nicht vorhanden) wir vielleicht in diesem Sinne deuten möchten. (Kind Kern, 6 Monate, 9. Oktober 1926 bei ⅔ Milch und Buttermehl-Vollmilch 14,8 mg-%; 7. November 1926 18,0, 7. Dezember 1926 18,0, 17. Januar 1927 20,2 mg-%, alle drei Werte bei Malzsuppe.) Doch müssen hier noch spezielle weitere Untersuchungen einsetzen.

Wenden wir uns nunmehr, nach Besprechung aller bei stoffwechselgesunden Kindern hinsichtlich der Milchsäurebildung erhobenen Befunde, pathologischen Stoffwechselzuständen zu, so finden wir bei den beiden, die wir in den Kreis unserer Untersuchungen durch besondere Bestimmungen miteinbeziehen konnten, Rachitis und Tetanie, folgendes: Der Durchschnittswert für (103) Rachitiker liegt mit 12,3 etwas, und zwar um 12%, unterhalb desjenigen der älteren Säuglinge, der rachitische Organismus weist also eine gewisse Tendenz zur Erniedrigung seiner Glykolysetätigkeit auf. Dies auszusagen glauben wir uns um so mehr berechtigt, als von anderer Seite an Versuchen in vitro eine erhebliche Verminderung der glykolytischen Fähigkeit des Rachitikerblutes nachgewiesen werden konnte. *Freudenberg* und *Welcker*[2]) fanden nämlich, durch Bestimmung

[1]) *Perger*, Klin. Wochenschr. Nr. 28. 1927.

[2]) *Freudenberg* und *Welcker*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 41. 1926.

der Abnahme des Blutzuckers, daß im Rachitikerblut gar keine oder nur minimale Glykolyse eintrat. Es verschwanden im Durchschnitt 4% des Blutzuckers innerhalb von 5 Stunden, während nichtrachitische Säuglinge in derselben Zeit 32% des vorhandenen Zuckers glykolysierten. Ebenso setzte in der Heilungszeit eine sehr lebhafte, oft die Normalzahlen übertreffende Glykolyse ein. Die Versuche konnten in der Folgezeit durch Untersuchungen an Organbrei rachitischer und nichtrachitischer Ratten völlig bestätigt werden [1]). Und zwar wurde diesmal nicht der verschwundene Zucker, sondern die aus ihm gebildete Milchsäure als Maßstab benutzt.

Zur Erklärung sowohl ihrer Befunde, als der von uns für den rachitischen Säugling festgestellten Tendenz zur Erniedrigung möchten wir mit den obigen Autoren wiederum jene Veränderung der einzelnen Komponenten des „inneren Milieus" anführen, deren Wirkung auf die Glykolyse wir einleitend auseinandersetzten. In zweckmäßiger Weise haben *Freudenberg* und *Welcker* dafür einen Quotienten angegeben, der alle in Betracht kommenden Faktoren und ihre Wirkungsweise umfaßt und im Zähler die fördernden, im Nenner die hemmenden Einflüsse enthält:

$$\frac{OH', HCO_3'', HPO_4''}{H}$$

Die rachitische Hypophosphatämie, die Neigung zu einer Verminderung des Kohlensäurebindungsvermögens, schließlich die azidotische Stoffwechselrichtung bewirken im rachitischen Organismus die Abschwächung der Glykolyse.

Zeigt die Rachitis weniger Glykolyse, so müßte die Tetanie, die wir in gewissem Sinne als ihr Spiegelbild ansehen können, höhere Werte aufweisen. Tatsächlich ist dies nun auch der Fall. Der Durchschnittswert der tetanischen Säuglinge liegt für latente Tetanie bei 15,5 mg-%, für manifeste sogar bei 20,4 mg-%. Zur Erklärung dieser Tatsache können wir wiederum auf die oben erwähnten Autoren verweisen, die im Tetanikerblut eine normale oder hohe Glykolyse in vitro fanden, jedenfalls nicht wie beim Rachitiker eine niedrige, wiederum nicht, wie von uns, gemessen an der Milchsäure, sondern am Verschwinden des Blutzuckers. Die Erklärung für beide Vorgänge sind die der Rachitis entgegengesetzten Stoffwechselverhältnisse der Tetanie: Erhöhung der Serumphosphate, alkalotische Stoffwechselrichtung, bewirken hier das Gegenteil. Die Faktoren im Zähler des Quotienten sind erhöht. Erwähnt sei übrigens aus-

[1]) *Brock* und *Welcker*, ebenda. Bd. 43. 1927.

drücklich, daß wir nicht Kinder in Krämpfen untersucht haben, obwohl bekanntermaßen die durch Muskeltätigkeit entstandene Milchsäure in kürzester Frist wieder verschwunden ist.

Daß latente Tetaniker mit ihren Werten zwischen Rachitis und manifester Tetanie stehen, entspricht durchaus unserer Vorstellung, nach der die latente Tetanie in stoffwechselchemischer Hinsicht den Übergang von Rachitis zu manifester Tetanie darstellt [vgl. auch *Gerstenberger*[1])], wie denn auch bei *Freudenberg* und *Welcker* die Glykolysewerte für latente Tetaniker zwischen denen der Rachitiker und der an manifester Tetanie erkrankten Säuglinge liegen.

Zum Schlusse möchten wir noch auf Befunde hinweisen, die wir bei einer Reihe von, teilweise ziemlich schweren, Anämien erheben konnten. Hier fanden wir, ohne daß sonst andere der die Glykolyse beeinflussenden Faktoren in erhöhendem Sinne verändert gewesen wären (der Serum-P-Wert liegt z. B. sogar häufig auffallend tief!), sehr hohe Werte, was um so bemerkenswerter ist, als diese Kinder meist *jenseits* des ersten Lebensjahres standen. Die Kinder sind in der Tabelle 3 registriert. Der Durchschnittswert für den Milchsäuregehalt des Blutes beträgt bei den 7 Fällen 21,1 mg-%.

Tabelle 3.

Nr.	Datum	Name und Alter	Hglb. %	Serum-P mgr-%	Milchsäure mgr-%	Bemerkungen
1	10. 4. 26.	Kutroff, 8 Mon.	40	1,7	20,9	—
	14. 5. 26.	derselbe	67	2,4	13,9	nach d. Behandlung
2	8. 5. 26.	Reiser, 6 Mon.	45	2,5	18,3	—
3	14. 7. 26.	Brecht, 12 Mon.	33	3,7	18,3	—
4	3. 1. 27.	Knell, 14 Mon.	28	1,3	25,2	—
	1. 3. 27.	derselbe	75	5,0	14,8	nach d. Behandlung
5	13. 1. 27.	Mohler, 3 3/4 J.	30	3,7	21,4	—
6	13. 5. 27.	Rudolf, 9 Mon.	20	1,8	18,9	—
7	18. 5. 37.	Diehm, 14 Mon.	35	5,4	25,2	—

Erinnern wir uns dessen, was wir auf Grund der *Warburg*schen Untersuchungen über die Unterdrückung der Glykolyse durch die Atmung oben ausgeführt haben, so wird uns dieser Befund leicht verständlich: Bei den Anämien besteht infolge der Verminderung des dem Organismus als Sauerstoffträger dienenden Hämoglobins, das absolut durch den verringerten Hämoglobingehalt der einzelnen Zelle, dann aber noch außerdem durch die Verminderung der Erythrozytenzahl in geringerer

[1]) *Gerstenberger*, Amerik. paed. Gesellsch. 1927.

Menge vorhanden ist wie bei Gesunden, wohl sicher ein erheblicher Sauerstoffmangel der Gewebe. Die Folge ist ein noch stärkeres Hervortreten der glykolytischen Fähigkeiten der kindlichen Gewebe und dadurch ein erhöhter Milchsäuregehalt im Blut. Daß diese Verhältnisse unseres Erachtens tatsächlich die Erklärung für die von uns erhobenen Befunde bilden, wird dadurch erwiesen, daß nach Heilung der Anämie (normaler Hämoglobingehalt — genügend Sauerstoff — jetzt ermöglichte Unterdrückung der Glykolyse) nun wieder normale Werte für die Milchsäure im Blut gefunden werden (s. die Fälle 1 und 4 der Tabelle). Daß außer einer stärkeren Bildung der Milchsäure *in dem speziellen Fall der Anämien* auch eine *Störung* der Resynthese vorliegt, weil der zur Resynthese im Sinne des *Meyerhof*schen Kreislaufs notwendige Sauerstoff fehlt, liegt durchaus im Bereich der Möglichkeit.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Auf Grund von 786 Milchsäurebestimmungen an Säuglingen konnte folgendes festgestellt werden:

1. Der Durchschnittswert für den Milchsäuregehalt des Blutes bei älteren Säuglingen liegt mit 13,8% (358 Bestimmungen) um 35% über dem des Erwachsenen (10,2 mg-%).

2. Säuglinge des ersten Trimenons zeichnen sich durch besonders hohe Werte aus. (Durchschnittswert 18,7 mg-%, Steigerung 30% gegenüber dem älteren Säugling und 83% gegenüber dem Erwachsenen.)

3. Diese Verhältnisse werden mit dem erhöhten Wachstum der Säuglinge, speziell im ersten Trimenon, in Zusammenhang gebracht.

4. Die Jahreskurve der Milchsäurewerte zeigt im Frühjahr (festgestellt sowohl 1926 wie 1927) einen deutlichen krisenhaften Anstieg, analog dem besonderen Wachstum in dieser Zeit und der Erhöhung des titrierbaren Alkalis, sowie der Serum-Phosphatwerte.

5. Die Bedeutung der Milchsäure und der Phosphate für das Wachstum wird hervorgehoben.

6. Brustkinder haben besonders hohe Werte, was auf die Besonderheiten des „inneren Milieus" derselben zurückgeführt wird.

7. Rachitis weist erniedrigte, Tetanie stark erhöhte Werte auf. Auf die Bedeutung der die Glykolyse beeinflussenden Faktoren für die Erklärung dieser Befunde wird hingewiesen.

8. Bei Anämien konnten ebenfalls hohe Werte erhoben werden, was durch die mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe erklärt wird.

Tabelle 4. *Verzeichnis aller erhobenen Werte.*

Lfd. Nr.	Datum 1926	Name	Alter in Monaten	Serum Ca	Serum P	Blut-Milchsäure	Bemerkungen
				in mg-%		mg-%	
1	1. März	Zi.	9	8,9	4,7	12,0	—
2	1. „	Ke.	11	10,5	5,0	9,9	—
3	1. „	Bö.	5	9,4	3,2	14,8	—
4	2. „	Gr.	10	9,2	4,0	11,2	—
5	2. „	Bu.	7	8,0	4,0	10,9	—
6	2. „	Gri.	8	7,9	4,4	11,3	—
7	2. „	Be.	9	10,4	4,1	9,7	—
8	3. „	Kr.	11	8,9	3,2	15,1	—
9	5. „	Mü.	3	10,4	5,0	10,1	—
10	5. „	Zim.	3	10,3	4,0	11,7	—
11	5. „	Ba.	4	7,6	4,3	9,2	—
12	5. „	He.	10	8,4	2,4	17,2	—
13	6. „	Sa.	10	10,3	6,1	12,6	—
14	6. „	Ko.	6	7,7	5,8	13,8	—
15	6. „	Tr.	4	10,1	4,4	16,4	Frauenmilch
16	8. „	Schl.	3	9,6	4,6	9,9	—
17	8. „	Er.	4	11,0	5,7	15,1	—
18	8. „	Kr.	5	10,3	3,7	14,6	—
19	8. „	La.	9	7,4	2,5	29,8	manifeste Tetanie
20	8. „	Wa.	4	9,9	5,6	22,2	—
21	9. „	La.	3	9,7	5,7	17,3	—
22	9. „	Wi.	7	8,1	4,8	14,8	—
23	11. „	Schm.	7	9,4	2,4	8,2	—
24	11. „	He.	8	8,3	3,1	7,7	—
25	11. „	Tr.	8	7,4	3,1	12,6	—
26	11. „	Teu.	4	9,0	3,0	4,4	—
27	11. „	Ja.	6	6,6	5,7	20,2	manifeste Tetanie
28	11. „	Bi.	10	8,0	4,0	15,3	—
29	13. „	Bi.	13	9,6	3,7	13,2	—
30	13. „	Ri.	1	9,0	5,7	21,6	Frauenmilch
31	15. „	Kr.	5	9,2	5,6	11,3	—
32	15. „	Schw.	7	9,2	4,5	7,5	—
33	15. „	Schr.	8	9,0	3,5	17,0	—
34	15. „	Wi.	6	8,0	3,5	13,9	—
35	15. „	Be.	12	6,4	1,4	9,7	latente Tetanie
36	16. „	Ba.	11	7,1	4,9	10,2	—
37	16. „	Bau.	12	9,4	4,5	6,8	—
38	16. „	St.	5	9,8	4,1	4,4	—
39	16. „	Ge.	5	9,0	5,8	11,7	—
40	16. „	Ge.	9	9,4	2,3	13,6	—
41	17. „	Fi.	3	6,8	6,1	11,5	latente Tetanie
42	17. „	Schr.	7	10,0	3,9	10,4	—
43	17. „	Do.	6	6,4	4,9	14,5	latente Tetanie
44	17. „	Be.	6	9,9	5,9	9,4	—
45	17. „	An.	8	10,4	4,1	11,3	—
46	18. „	Mü.	4	9,7	3,9	14,9	—
47	18. „	Sp.	5	8,6	2,7	11,5	—
48	19. „	Rei.	7	6,3	3,6	8,2	—
49	19. „	He.	5	6,9	3,5	5,2	—
50	19. „	Sei.	3	8,3	4,0	13,2	—
51	20. „	Eg.	2	9,4	5,3	28,8	Frauenmilch
52	22. „	He.	2	10,4	5,0	14,0	—
53	23. „	Me.	7	9,9	4,4	12,9	—
54	26. „	Be.	10	10,6	6,6	14,0	—
55	26. „	St.	11	7,3	4,3	9,9	—
56	26. „	Zi.	10	10,7	6,4	15,1	—
57	26. „	Gr.	9	7,9	4,1	15,6	—
58	26. „	Zim.	4	10,4	4,1	11,3	—
59	26. „	Bo.	1/2	10,9	6,0	34,4	Frauenmilch

Lfd. Nr.	Datum 1926	Name	Alter in Monaten	Serum Ca	Serum P	Blut-Milch-säure mg-%	Bemerkungen
				in mg-%			
60	27. März	An.	9	10,0	4,6	8,2	—
61	27. "	Gie.	5	7,4	3,9	12,8	—
62	27. "	Mü.	4	10,4	5,2	9,9	—
63	27. "	Schm.	2	9,4	4,4	13,7	—
64	27. "	Tri.	2	10,5	6,5	18,9	—
65	27. "	Wi.	1	10,2	6,1	19,5	—
66	29. "	Ha.	3	9,6	3,6	9,9	—
67	29. "	Ku.	5	7,0	2,3	8,2	—
68	29. "	Ha.	15	10,0	4,3	10,1	—
69	29. "	Flu.	3	10,5	5,4	10,1	—
70	29. "	Fi.	3	10,1	4,8	8,4	—
71	29. "	Pi.	3	9,9	5,6	24,3	—
72	30. "	Ko.	3	9,6	4,5	18,6	—
73	30. "	Ma.	9	10,8	4,8	21,7	geheilte Tetanie
74	31. "	He.	3	10,1	3,9	13,9	—
75	1. April	Gra.	15	10,2	5,0	15,8	—
76	1. "	Bö.	1	—	—	13,2	—
77	6. "	Gö.	4	8,0	4,1	12,0	—
78	6. "	Schr.	9	9,5	4,8	12,1	—
79	6. "	Hei.	2	10,5	5,3	14,5	—
80	6. "	Lau.	4	9,8	6,1	17,8	—
81	6. "	Wa.	5	10,7	7,4	21,4	—
82	6. "	Sp.	6	10,3	4,0	13,9	—
83	7. "	Ri.	1	—	—	15,9	—
84	7. "	Knö.	2	8,8	5,7	15,6	—
85	7. "	Treu.	9	10,1	6,7	12,6	—
86	7. "	Mar.	7	9,4	5,5	19,4	—
87	7. "	Bi.	12	10,1	6,7	16,7	—
88	7. "	He.	9	9,5	3,3	15,6	—
89	7. "	Sch.	4	10,2	6,2	12,6	—
90	7. "	Lau.	10	9,1	5,7	21,7	geheilte Tetanie
91	8. "	Stä.	12	8,7	4,8	12,3	—
92	8. "	Ja.	7	10,3	6,5	15,1	—
93	8. "	Ge.	10	10,1	3,7	21,3	—
94	9. "	We.	9	10,3	5,1	15,0	—
95	10. "	Ku.	8	8,8	1,7	20,9	Anämie
96	12. "	Za.	3	8,6	3,0	18,6	—
97	12. "	Rg.	2	10,8	2,2	18,9	—
98	12. "	Do.	7	—	—	17,6	—
99	13. "	Fi.	4	10,6	6,2	8,2	—
100	13. "	Ge.	6	9,6	5,0	11,8	—
101	13. "	He.	6	10,2	4,8	13,5	—
102	13. "	Rau.	9	9,3	3,2	20,8	—
103	13. "	Brau.	4	7,8	3,2	14,5	—
104	13. "	Bo.	7	9,6	5,7	18,3	—
105	13. "	Th.	3	9,1	3,7	21,9	—
106	14. "	Be.	4	9,7	4,8	9,1	—
107	14. "	We.	10	9,2	2,9	7,4	—
108	14. "	Jo.	2	9,4	4,6	9,6	—
109	14. "	Rei.	8	10,1	5,8	4,7	—
110	14. "	Ba.	12	9,8	6,4	10,4	—
111	15. "	Ki.	9	—	—	8,8	—
112	15. "	St.	13	9,2	2,9	12,0	—
113	15. "	Sti.	4	9,2	4,0	12,1	—
114	16. "	Schm.	5	—	—	8,2	—
115	16. "	Ha.	1/2	—	—	12,6	Frauenmilch
116	17. "	Ba.	6	9,2	7,2	10,5	—
117	19. "	Kre.	4	—	—	12,0	—
118	19. "	Ki.	9	—	—	16,4	—

Lfd. Nr.	Datum 1926	Name	Alter in Monaten	Serum Ca	Serum P	Blut-Milchsäure mg-%	Bemerkungen
				in mg-%			
119	20. April	Da.	2	9,8	5,6	11,0	—
120	20. „	Hei.	2	9,2	3,7	10,9	—
121	20. „	Ha.	3	10,5	4,5	18,6	—
122	20. „	Si.	2	11,0	5,8	15,8	—
123	21. „	Mai.	2	—	—	15,8	—
124	21. „	Brau.	2	10,9	5,7	17,6	—
125	21. „	Zim.	11	10,8	5,3	16,1	—
126	21. „	Schl.	7	8,6	3,2	18,8	—
127	21. „	Pi.	2	10,2	5,7	18,6	—
128	21. „	Wi.	3	10,4	4,7	21,1	—
129	21. „	Schm.	5	—	—	12,9	—
130	21. „	Rei.	8	10,1	5,8	11,5	—
131	21. „	Mü.	5	—	—	8,7	—
132	22. „	Ge.	6	9,6	5,0	9,1	—
133	22. „	Er.	10	—	—	10,5	—
134	22. „	Grü.	10	—	—	15,0	—
135	23. „	Mai.	2	—	—	18,1	—
136	23. „	Bo.	2	—	—	12,1	—
137	24. „	Bu.	2	—	—	17,3	—
138	24. „	Schn.	1/2	—	—	19,2	—
139	24. „	He.	3	—	—	19,2	—
140	24. „	Ba.	6	9,2	7,2	12,6	—
141	26. „	Ku.	6	9,9	4,7	15,8	—
142	26. „	Grie.	10	10,8	5,5	16,4	—
143	27. „	Ha.	4	9,5	4,4	14,6	—
144	27. „	Fi.	4	9,0	5,2	22,4	—
145	27. „	St.	2	10,8	5,0	23,9	—
146	27. „	Ho.	3	10,5	5,7	22,4	—
147	28. „	Grie.	12	—	—	15,1	—
148	28. „	Zim.	11	—	—	11,7	—
149	28. „	Wi.	11	8,7	4,0	13,5	—
150	29. „	Bu.	1/2	—	—	20,8	—
151	29. „	Zim.	6	8,5	4,0	20,2	—
152	29. „	Gie.	6	9,3	6,2	16,1	—
153	30. „	Wei.	12	8,2	4,6	16,2	—
154	30. „	Rei.	8	—	—	11,3	—
155	30. „	Wi.	2	—	—	24,9	—
156	30. „	Tri.	3	9,9	6,3	17,0	—
157	1. Mai	Ste.	5	8,8	5,8	15,8	—
158	1. „	Bä.	4	9,4	6,4	19,2	Anämie
159	1. „	Mai.	6	9,8	3,8	15,8	—
160	1. „	Fe.	6	9,8	4,3	18,0	—
161	3. „	He.	4	9,2	5,5	15,8	—
162	3. „	Sa.	7	8,1	4,0	13,5	—
163	4. „	Bö.	2	—	—	18,0	—
164	4. „	Neu.	1/2	—	—	21,6	—
165	4. „	Weil.	11	9,2	4,3	13,5	—
166	7. „	Ri.	2	10,5	5,9	16 4	—
167	7. „	Gü.	4	10,0	5,0	12,6	—
168	7. „	Lau.	5	—	—	16,7	—
169	7. „	Er.	11	9,3	4,0	14,5	—
170	8. „	J.	1	—	—	15,1	—
171	8. „	W.	6	10,6	5,4	12,9	—
172	8. „	R.	6	10,0	2,5	18,3	Anämie
173	10. „	B.	4	—	—	15,8	—
174	10. „	Sch.	5	10,3	6,0	13,2	—
175	10. „	B.	14	9,3	4,0	16,7	—
176	10. „	Za.	4	10,1	5,1	9,4	—
177	11. „	Ba.	6	9,2	5,2	12,0	—

Lfde. Nr.	Datum 1926	Name	Alter in Monaten	Serum- Ca. in mg-%	Serum- P. in mg-%	Blut-Milch-säure mg-%	Bemerkungen
178	11. Mai	Sch.	2	9,8	4,3	18,9	—
179	11. „	Sch.	3	—	—	10,4	—
180	12. „	Zi.	5	—	—	13,9	—
181	12. „	He.	3	—	—	10,4	—
182	12. „	Em.	7	—	—	10,4	—
183	12. „	Be.	5	10,8	5,4	10,7	—
184	14. „	Ku.	9	10,4	2,4	13,9	geheilte Anämie, vgl. Nr. 95
185	14. „	Bo.	8	11,0	7,2	16,7	—
186	15. „	Ra.	10	9,7	4,5	13,9	—
187	15. „	Vie.	5	7,8	2,9	16,4	—
188	15. „	Wi.	2	10,5	6,3	14,2	Frauenmilch
189	17. „	Bra.	5	9,3	4,2	11,3	—
190	17. „	Rö.	2	7,5	5,6	14,2	—
191	18. „	Wi.	3	10,0	6,3	18,9	—
192	18. „	La.	6	5,7	4,5	20,8	manifeste Tetanie
193	18. „	Bä.	5	10,6	6,2	14,5	—
194	19. „	Ha.	4	19,4	4,4	15,5	—
195	19. „	Hei.	3	9,6	4,9	15,1	—
196	20. „	Wei.	12	10,6	5,9	17,0	—
197	20. „	Lau.	6	10,2	6,9	12,6	—
198	21. „	Si.	3	9,8	5,5	17,0	—
199	21. „	Da.	3	9,9	5,3	11,7	—
200	21. „	St.	14	9,3	3,2	11,3	—
201	21. „	Bu.	3	9,7	5,0	14,8	—
202	25. „	Breu.	3	10,0	6,5	15,1	—
203	26. „	Wi.	4	10,6	3,9	13,5	—
204	26. „	Kö.	8	8,8	4,3	19,5	manifeste Tetanie
205	26. „	Ja.	3	9,7	5,6	13,5	—
206	26. „	Bu.	2	10,2	5,1	15,8	—
207	26. „	Ge.	8	—	—	15,1	—
208	27. „	Schl.	8	9,1	4,1	15,5	—
209	27. „	Ba.	6	—	—	15,5	—
210	27. „	Sch.	2	11,2	5,6	17,6	—
211	28. „	Bu.	10	10,9	5,3	12,9	—
212	28. „	Gri.	12	10,6	6,5	11,0	—
213	28. „	Mü.	6	11,0	6,0	10,4	—
214	29. „	Gru.	8	8,0	5,1	13,5	—
215	29. „	Bo.	3	11,3	6,0	13,2	—
216	29. „	Gi.	7	11,1	6,5	14,8	—
217	29. „	Fi.	4	9,0	5,2	17,0	—
218	31. „	Ha.	5	11,1	5,5	13,9	—
219	31. „	Mü.	2	7,7	5,7	25,2	—
220	31. „	Wü.	3	10,8	6,1	21,1	—
221	1. Juni	Gro.	5	8,9	3,2	12,0	—
222	1. „	Bu.	4	9,6	5,2	10,4	—
223	2. „	Fi.	2	—	—	18,9	Frauenmilch
224	2. „	Schu.	3	10,9	5,1	14,2	—
225	2. „	Ha.	5	10,5	3,2	14,8	—
226	5. „	Bö.	3	—	—	16,4	Frauenmilch
227	5. „	Zei.	2	—	—	12,3	—
228	7. „	So.	5	10,0	5,9	12,0	—
229	8. „	Schl.	6	10,4	5,6	9,1	—
230	10. „	Sch.	11	8,2	3,7	12,3	—
231	11. „	Kö.	3	10,0	5,9	15,8	—
232	11. „	Ha.	3	10,8	6,1	11,0	—
233	12. „	Sch.	1	—	—	15,5	—
234	12. „	Vo.	1	10,4	5,4	17,3	—
235	12. „	Mai.	2	11,0	6,4	12,9	—
236	12. „	Schrei.	3	10,0	6,0	12,0	—

Lfde. Nr.	Datum 1926	Name	Alter in Monaten	Serum- Ca	Serum- P	Blut-Milchsäure mg-%	Bemerkungen
				in mg-%			
237	14. Juni	Ma.	9	9,8	5,3	11,3	—
238	14. "	Bi.	5	10,0	5,3	16,1	—
239	15. "	Hei.	4	10,1	5,5	15,8	—
240	15. "	Bu.	5	9,1	6.4	12,0	—
241	18. "	Gru.	9	10,1	5,9	14,2	—
242	18. "	Kü.	7	9,1	3,8	14,2	—
243	18. "	Ke.	3	10,5	5,7	21,4	—
244	19. "	Wei.	4	9,9	6,5	14,2	—
245	19. "	Bi.	5	10,4	5,2	14,5	—
246	19. "	Ke.	8	10,0	6,5	12,9	—
247	21. "	Zi.	6	10,6	6,5	17,0	—
248	21. "	Em.	8	9,9	5,7	13,2	—
249	21. "	Hei.	4	10,5	7,3	11,0	—
250	21. "	Sch.	4	10,6	6,5	17,0	—
251	22. "	We.	3	10,4	6,2	20,5	—
252	22. "	He.	6	10,7	6,2	16,7	—
253	22. "	Jck.	2	10,7	6,7	17,6	—
254	23. "	Si.	4	10,2	5,6	14,8	—
255	23. "	Be.	5	9,5	5,6	16,4	—
256	23. "	Da.	4	10,8	6,6	15,1	—
257	23. "	Ha.	5	10,4	4,0	13,9	—
258	24. "	Sch.	3	10,8	5,9	23,3	—
259	24. "	Bl.	5	9,5	5,6	13,9	—
260	24. "	Fe.	7	9,4	4,4	15,1	—
261	26. "	Bö.	4	10,9	5,1	13,2	—
262	28. "	Sei.	2	—	—	13,5	—
263	28. "	Ga.	3	—	—	17,9	—
264	29. "	Sch.	9	9,0	5,0	11,7	—
265	29. "	Ue.	5	10,0	5,4	12,6	—
266	29. "	Vo.	3	—	—	11,3	—
267	29. "	Ki.	5	6,9	4,8	11,7	Tetanie
268	30. "	Hö.	3	7,8	3,3	16,1	—
269	30. "	Bu.	11	10,2	5,8	13,9	—
270	30. "	Mü.	7	9,3	5,7	11,7	—
271	2. Juli	Tri.	5	10,6	6,2	18,0	—
272	2. "	Ge.	8	10,1	6,5	13,5	—
273	2. "	Fi.	6	10,1	5,7	16,4	—
274	2. "	Wi.	4	10,8	6,0	19,2	—
275	6. "	Kle.	11	10,1	5,7	13,5	—
276	6. "	Nei.	3	10,8	5,0	14,8	—
277	7. "	Stä.	12	10,3	5,0	17,0	—
278	7. "	Fi.	3	—	—	24,6	Frauenmilch
279	7. "	Hei.	5	10,5	5,0	14,2	—
280	7. "	Gro.	6	10,3	5,7	13,5	—
281	9. "	Sch.	12	10,1	6,2	14,8	—
282	9. "	So.	6	10,3	6,0	11,7	—
283	9. "	Zei.	3	—	—	13,9	—
284	9. "	Stü.	1	—	—	15,1	—
285	12. "	Bü.	6	10,3	5,4	16,1	—
286	12. "	Bu.	4	10,2	5,0	14,2	—
287	12. "	Ko.	7	10,8	5,4	14,2	—
288	12. "	Sau.	12	9,9	3,9	14,5	—
289	13. "	Wi.	2	—	—	31,5	—
290	13. "	Bra.	9	7,0	1,8	20,8	latente Tetanie
291	13. "	Ba.	8	10,6	5,1	14,8	—
292	14. "	Ru.	12	9,3	2,3	18,9	—
293	14. "	Bre.	12	10,1	3,7	18,3	Anämie
294	15. "	Bi.	2	10,9	5,0	23,0	—
295	15. "	Ha.	6	10,4	3,8	12,6	—

Lfde. Nr.	Datum 1926	Name	Alter in Monaten	Serum- Ca	Serum- P	Blut-Milch-säure mg-%	Bemerkungen
				in mg-%			
296	16. Juli	Kö.	3	10,3	5,6	22,1	—
297	16. „	He.	4	10,2	5,6	12,9	—
298	16. „	Sch.	4	9,9	5,3	15,1	—
299	17. „	Sie.	5	9,8	3,8	14,5	—
300	17. „	Sch.	3	10,7	4,4	16,1	—
301	17. „	Lö.	3	—	—	14,8	—
302	17. „	Zi.	3	—	—	13,9	—
303	19. „	Em.	9	10,6	6,0	12,0	—
304	19. „	Zi.	7	11,0	5,6	12,3	—
305	19. „	Sch.	5	10,6	5,4	16,1	—
306	21. „	Ke.	4	10,1	4,4	13,5	—
307	21. „	Schrei.	4	10,5	5,3	16,1	—
308	21. „	Bö.	2	9,8	3,5	18,3	—
309	21. „	Ha.	6	9,8	4,5	10,7	—
310	22. „	Da.	5	9,9	4,5	14,5	—
311	22. „	Ha.	4	10,4	5,0	14,8	—
312	22. „	Si.	5	10,4	4,8	11,3	—
313	23. „	Ha.	2	—	—	26,1	—
314	23. „	Wö.	4	10,2	4,0	16,7	—
315	26. „	Ga.	4	10,6	5,1	13,2	—
316	26. „	Vo.	4	10,4	3,4	14,8	—
317	26. „	Mu.	6	9,5	4,6	13,5	—
318	26. „	Oe.	10	9,7	1,9	14,2	—
319	27. „	De.	3	10,6	5,0	14,5	—
320	27. „	Bau.	3	10,1	3,5	22,4	—
321	27. „	Schr.	3	9,8	3,1	14,2	—
322	27. „	Rei.	3	10,2	4,7	20,2	—
323	28. „	Bau.	6	10,0	5,0	14,8	—
324	28. „	Bö.	5	11,3	4,6	14,5	—
325	29. „	Ki.	6	10,0	5,6	13,2	—
326	29. „	Em.	6	—	—	20,2	Frauenmilch
327	29. „	Fe.	8	10,1	3,8	15,1	—
328	30. „	Sch.	4	9,3	4,6	11,7	—
329	30. „	Schl.	10	9,9	5,2	16,4	—
330	30. „	Sch.	3	8,9	2,5	19,5	—
331	2. Aug.	Bu.	5	10,2	4,2	18,0	—
332	2. „	Ke.	9	10,3	6,3	15,8	—
333	2. „	Ge.	9	10,2	5,3	17,6	—
334	3. „	Ve.	5	10,2	4,2	15,1	—
335	3. „	Sau.	2	9,6	4,6	21,7	—
336	4. „	Hü.	1/2	—	—	14,8	Frühgeburt
337	4. „	Hü.	1/2	—	—	13,5	Frühgeburt (Zwilling)
338	4. „	Tri.	6	10,4	5,3	9,7	—
339	4. „	Wi.	5	10,8	5,1	8,5	—
340	5. „	Wa.	1	—	—	14,8	—
341	5. „	Fi.	7	10,8	5,3	13,9	—
342	9. „	Sei.	1	—	—	22,1	—
343	9. „	Stü.	2	—	—	20,5	—
344	9. „	Mo.	1	—	—	18,9	—
345	9. „	Ra.	1	—	—	16,4	—
346	17. „	Bra.	10	9,7	4,5	15,5	—
347	18. „	Ha.	5	9,6	5,4	19,5	—
348	18. „	Rei.	2	9,6	4,3	16,1	—
349	18. „	Ru.	11	9,8	5,2	11,7	—
350	23. „	Sei.	4	—	—	14,5	—
351	23. „	Zi.	8	—	—	8,2	—
352	23. „	Wa.	2	—	—	14,2	—
353	2. Sept.	Be.	4	—	—	11,7	—
354	23. „	Fa.	6	10,0	4,4	15,8	—

Lfde. Nr.	Datum 1926	Name	Alter in Monaten	Serum- Ca	Serum- P	Blut-Milchsäure mg-%	Bemerkungen
				in mg-%			
355	24. Sept.	Bau.	7	10,4	4,5	15,5	—
356	24. „	Reu.	4	10,0	4,5	15,1	—
357	24. „	Et.	2	10,9	5,1	17,6	—
358	24. „	Ehr.	7	10,1	5,0	12,6	—
359	25. „	Kle.	9	10,7	4,5	17,0	—
360	25. „	Kre.	8	10,7	5,6	15,8	—
361	27. „	Sch.	1	—	5,5	21,4	—
362	27. „	Vei.	8	—	4,0	12,9	—
363	27. „	Kei.	2	—	4,3	26,1	—
364	27. „	Wei.	3	—	3,5	10,4	—
365	28. „	Ba.	10	10,4	5,1	16,4	—
366	28. „	Em.	11	10,8	6,3	12,3	—
367	28. „	Zim.	7	11,0	5,7	14,5	—
368	28. „	Bu.	12	11,4	5,9	11,7	—
369	29. „	Me.	4	11,0	5,2	14,8	—
370	29. „	La.	5	11,2	5,3	11,3	—
371	29. „	Am.	7	11,0	3,1	10,7	—
372	29. „	Wi.	5	11,0	5,7	10,7	—
373	2. Okt.	Stü.	4	11,5	5,7	13,2	—
374	2. „	Zei.	6	10,9	5,9	16,1	—
375	2. „	Ha.	7	11,4	5,7	13,2	—
376	2. „	Mu.	5	11,0	6,5	14,8	—
377	5. „	Wi.	2	9,8	6,5	19,8	—
378	5. „	Wi.	4	—	—	17,3	—
379	5. „	Mü.	4	11,1	4,4	12,6	—
380	6. „	Wo.	4	10,5	5,3	13,2	—
381	6. „	Mo.	3	10,0	4,6	16,7	—
382	6. „	Ko.	2	10,6	5,9	12,0	—
383	6. „	Wa.	3	10,8	5,7	14,5	—
384	7. „	Me.	4	—	—	16,1	—
385	7. „	Lau.	11	10,5	6,1	21,1	geheilte Rachitis (bestrahlte Milch)
386	7. „	Tra.	6	11,1	4,8	22,7	bestrahlte Milch
387	8. „	Ho.	10	10,5	5,9	17,6	—
388	9. „	Er.	7	10,2	4,1	14,2	—
389	9. „	Fr.	5	10,1	6,1	14,2	—
390	9. „	Ke.	6	9,9	4,8	14,8	—
391	12. „	Schw.	1	—	—	23,9	—
392	12. „	Rei.	4	10,1	5,2	15,1	—
393	12. „	Bu.	13	10,0	3,5	14,8	—
394	14. „	Hü.	3	—	5,7	13,5	—
395	14. „	Fe.	11	—	4,5	14,2	—
396	14. „	Die.	3	—	4,9	12,0	—
397	14. „	Ru.	13	—	5,7	12,0	—
398	15. „	Re.	3	—	—	14,5	—
399	15. „	Bi.	1	—	—	12,6	—
400	26. „	Mü.	8	6,3	4,8	15,8	latente Tetanie
401	26. „	Ei.	10	9,0	4,1	13,9	—
402	26. „	Ke.	4	—	—	16,4	—
403	29. „	Zei.	7	—	—	12,9	—
404	29. „	Zim.	10	—	—	12,6	—
405	29. „	Em.	12	—	—	11,3	—
406	29. „	Vei.	9	—	—	13,2	—
407	29. „	Wei.	4	—	—	13,2	—
408	22. Nov.	Säu.	2	—	—	18,6	Frauenmilch
409	22. „	Schw.	2	—	—	20,8	—
410	22. „	Bri.	3	—	—	12,6	—
411	22. „	Hi.	2	—	—	18,6	—
412	23. „	Wi.	3	8,7	5,8	16,4	—

Lfde. Nr.	Datum 1926/27	Name	Alter in Monaten	Serum- Ca in mg-%	P	Blut-Milch-säure mg-%	Bemerkungen
413	23. Nov.	Mü.	9	8,3	4,7	16,1	—
414	23. „	Be.	2	—	—	19,8	Frauenmilch
415	23. „	Zi.	6	10,4	5,1	14,8	—
416	24. „	Mü.	5	9,7	5,0	18,3	—
417	24. „	Hi.	8	10,0	4,8	13,9	—
418	24. „	Bi.	4	—	4,9	14,5	—
419	25. „	Wi.	1/2	—	—	12,0	—
420	25. „	Zei.	7	—	—	9,4	—
421	25. „	Mu.	6	9,5	6,0	18,0	geheilte Rachitis (bestrahlte Milch)
422	26. „	Ar.	4	10,1	5,2	17,3	—
423	26. „	Fö.	3	—	—	18,9	—
424	26. „	He.	2	—	—	14,2	—
425	26. „	Bi.	2	—	—	13,5	—
426	29. „	Se.	5	9,6	5,3	12,0	—
427	29. „	Lau.	2	—	—	15,1	—
428	30. „	Leu.	2	—	—	17,0	—
429	30. „	Ba.	12	9,6	5,3	15,1	—
430	1. Dez.	Di.	3	—	—	19,8	—
431	1. „	Ha.	4	9,3	4,5	18,9	—
432	1. „	Hu.	2	—	—	15,1	—
433	2. „	Nu.	2	—	—	20,2	—
434	3. „	Sch.	4	8,3	3,8	14,5	—
435	7. „	Mo.	5	11,8	5,3	12,0	—
436	7. „	Ke.	7	10,4	5,4	18,0	Malzsuppe
437	8. „	Wi.	6	—	5,0	14,8	—
438	8. „	Ei.	12	11,4	4,1	15,5	—
439	8. „	Ed.	3	—	—	19,2	—
440	15. „	Li.	3	—	—	15,5	—
441	15. „	Kü.	3	—	—	12,0	—
442	15. „	Hi.	3	—	—	13,9	—
443	16. „	Klei.	9	10,8	5,0	14,8	—
444	17. „	Ki.	9	10,3	5,8	9,4	—
445	17. „	Wi.	4	9,7	5,3	15,8	—
446	17. „	Ehr.	10	9,9	4,4	17,6	—
447	17. „	Mä.	2	—	—	16,7	—
448	17. „	Schwa.	3	—	—	18,0	—
449	17. „	Hi.	3	—	—	17,0	—
450	17. „	Wie.	1	—	—	17,6	—
451	18. „	Hu.	6	10,4	3,9	12,6	—
452	18. „	Bu.	8	10,7	3,9	11,7	—
453	18. „	Ri.	3	—	—	12,6	—
454	30. „	Fö.	4	—	4,6	11,3	—
455	30. „	Ha.	5	10,3	5,4	12,0	—
456	30. „	Uh.	4	—	—	15,5	—
457	30. „	Ki.	2	11,6	5,2	17,6	—
	1927						
458	1. Jan.	Fö.	14	5,5	2,5	25,5	manifeste Tetanie
459	3. „	Bri.	3	10,5	4,3	14,5	—
460	3. „	Wo.	6	11,4	5,9	17,3	—
461	3. „	Mu.	7	10,7	5,7	12,3	—
462	3. „	Ba.	13	10,7	4,8	12,6	—
463	4. „	Ve.	7	7,0	4,1	19,8	latente Tetanie
464	4. „	Wi.	2	—	—	16,1	—
465	4. „	Mü.	1	—	—	17,3	—
466	4. „	Säu.	3	—	—	14,5	—
467	5. „	Th.	3	9,6	4,1	15,1	—
468	5. „	Sch.	5	10,9	5,7	16,1	—
469	6. „	Ku.	7	9,8	2,9	14,5	—

Lfde. Nr.	Datum 1927	Name	Alter in Monaten	Serum- Ca	Serum- P	Blut-Milchsäure mg-%	Bemerkungen
				in mg-%			
470	6. Jan.	Fr.	2	—	—	18,3	—
471	6. „	Wi.	7	11,0	4,5	16,4	—
472	6. „	He.	3	—	—	15,1	—
473	8. „	Ke.	8	10,4	4,1	14,5	—
474	8. „	Rö.	9	11,2	4,8	11,0	—
475	8. „	Di.	4	—	—	15,5	—
476	8. „	Hau.	2	—	—	14,5	—
477	12. „	La.	5	10,0	4,4	16,4	—
478	12. „	He.	5	10,1	5,0	14,8	—
479	12. „	Spe.	5	8,2	2,9	14,8	—
480	12. „	Rü.	14	9,2	2,4	9,7	—
481	13. „	Schm.	10	9,0	5,0	11,3	—
482	13. „	Ei.	5	9,6	3,7	15,8	—
483	17. „	Mo.	6	11,1	5,2	16,7	—
484	17. „	Hi.	4	9,4	4,2	16,1	—
485	17. „	Wi.	3	10,0	4,3	16,1	—
486	17. „	Ke.	9	10,8	5,2	20,2	Malzsuppe
487	18. „	Kn.	14	8,8	1,3	25,2	Anämie
488	18. „	Wi.	5	10,1	5,7	16,1	—
489	18. „	Hi.	4	10,5	4,7	11,7	—
490	18. „	Kü.	4	10,0	3,7	15,1	—
491	19. „	Ha.	6	9,9	5,1	13,2	—
492	19. „	Nä.	4	10,9	5,0	15,8	—
493	19. „	Wi.	2	—	—	15,3	—
494	19. „	Schw.	4	10,1	3,4	11,7	—
495	20. „	Klo.	4	10,1	3,4	13,9	—
496	20. „	Fa.	5	10,6	2,6	13,9	—
497	20. „	Hu.	7	10,9	2,7	14,2	—
498	20. „	Ko.	4	9,0	3,0	12,9	—
499	24. „	Re.	5	7,6	3,3	16,4	latente Tetanie
500	26. „	Ke.	7	9,7	2,6	14,5	—
501	26. „	Ri.	4	—	—	17,3	—
502	27. „	Kra.	6	9,5	3,2	11,0	—
503	28. „	Säu.	4	9,2	3,6	13,9	—
504	28. „	Bri.	4	8,3	3,9	17,6	—
505	28. „	Mu.	8	10,1	5,1	10,1	—
506	28. „	Mu.	7	10,1	3,4	11,7	—
507	29. „	Kno.	8	8,0	3,4	14,5	latente Tetanie
508	29. „	Bu.	11	10,3	4,0	19,5	latente Tetanie
509	31. „	Ko.	3	10,8	4,8	13,9	—
510	31. „	Mü.	4	10,1	4,8	12,0	—
511	31. „	Kla.	2	9,6	2,5	10,4	—
512	31. „	Ab.	8	8,2	3,5	17,6	manifeste Tetanie
513	1. Febr.	Stei.	2	—	—	15,5	—
514	1. „	Sei.	3	—	—	15,1	—
515	1. „	Fö.	5	10,4	5,1	12,9	—
516	2. „	Bo.	5	6,7	3,6	23,6	manifeste Tetanie
517	2. „	Be.	7	6,7	5,6	13,5	latente Tetanie
518	2. „	Kreu.	4	—	—	10,4	Brustkind
519	4. „	Re.	6	6,4	3,4	14,2	latente Tetanie
520	4. „	Wi.	3	—	—	23,0	Brustkind
521	4. „	Mü.	2	—	—	18,6	—
522	4. „	Hei.	5	10,6	3,3	13,5	—
523	7. „	Bi.	5	7,6	4,0	16,4	latente Tetanie
524	7. „	Fro.	3	—	—	12,6	—
525	7. „	Wi.	8	10,5	4,5	11,3	—
526	8. „	Ei.	9	10,6	2,9	18,6	—
527	8. „	Mai	9	11,1	3,8	15,8	—
528	8. „	Wü.	4	10,9	4,0	12,3	—

Lfde. Nr.	Datum 1927	Name	Alter in Monaten	Serum- Ca	P	Blut-Milch-säure mg-%	Bemerkungen
				in mg-%			
529	8. Febr.	Do.	6	6,7	3,4	17,0	latente Tetanie
530	9. „	Schwa.	5	11,1	4,0	11,0	—
531	9. „	Ste.	6	10,1	4,0	10,4	—
532	9. „	Ko.	5	10,3	4,4	10,4	—
533	10. „	Wi.	5	7,1	1,8	19,5	latente Tetanie
534	10. „	He.	10	8,3	2,3	13,2	—
535	10. „	Er.	4	8,7	2,6	14,5	—
536	10. „	Fri.	4	9,7	4,2	12,6	—
537	11. „	Hu.	1	—	—	13,9	—
538	11. „	Ha.	11	10,2	5,0	12,6	—
539	11. „	Ei	6	7,9	3,1	12,6	—
540	11. „	Mü.	13	9,6	4,0	11,3	—
541	12. „	Bu.	3	7,6	3,8	22,7	—
542	12. „	Kü.	5	10,2	2,8	12,9	—
543	12. „	Be.	9	6,9	2,7	13,2	latente Tetanie
544	12. „	Lei.	4	7,0	3,4	17,0	—
545	15. „	La.	6	7,6	3,8	15,5	—
546	15. „	Wi.	4	5,8	3,6	18,0	manifeste Tetanie
547	15. „	Ko.	5	10,3	4,7	14,5	—
548	15. „	Ja.	4	10,2	4,0	12,6	—
549	16. „	Leu.	9	10,1	2,2	15,1	—
550	16. „	Kö.	14	9,7	3,2	14,2	—
551	16. „	Knö.	12	10,4	2,2	11,7	—
552	16. „	Schw.	5	11,2	4,4	13,9	—
553	17. „	Sa.	6	10,3	5,0	13,2	—
554	17. „	Jo	4	8,0	3,7	12,0	—
555	17. „	Grau	11	9,5	4,0	13,5	—
556	17. „	Ri.	5	—	—	10,4	—
557	18. „	Ke.	10	10,9	5,9	18,0	Malzsuppe
558	18. „	Wie.	4	—	—	14,8	—
559	18. „	Mo.	7	10,6	6,1	14,2	—
560	18. „	Hi.	5	10,3	5,4	14,5	—
561	19. „	Bu.	3	7,6	3,8	22,1	—
562	19. „	Wi.	6	11,2	5,3	15,1	—
563	19. „	Le.	4	11,0	3,3	13,2	—
564	19. „	Lau.	5	10,2	4,1	12,0	—
565	19. „	Schm.	11	10,4	4,8	13,5	—
566	21. „	Ju.	9	10,4	5,7	11,3	—
567	21. „	Sie.	4	10,3	4,6	12,9	—
568	21. „	Ba.	14	10,7	4,8	16,0	—
569	22. „	Klo.	4	8,9	3,9	13,2	—
570	22. „	He.	2	—	—	9,7	—
571	22. „	Pfei.	3	—	—	13,2	—
572	22. „	Schi.	1	—	—	14,8	—
573	23. „	Ha.	7	10,4	5,4	14,8	—
574	23. „	Wi.	3	11,0	4,0	12,6	—
575	23. „	Säu.	5	10,8	4,3	14,2	—
576	23. „	Kla.	3	10,4	6,2	12,6	—
577	24. „	Kra.	7	10,4	4,8	14,8	—
578	24. „	Mü.	5	11,2	5,6	12,6	—
579	24. „	Ka.	8	10,0	2,6	12,6	—
580	24. „	Ha.	10	8,8	2,6	12,9	—
581	24. „	Wb.	6	7,9	3,7	9,7	—
582	25. „	Wo.	8	10,3	5,6	15,1	—
583	25. „	Mu.	9	11,0	6,2	12,0	—
584	28. „	Be.	4	8,1	3,8	17,3	—
585	28. „	Ab.	9	10,8	5,6	14,8	—
586	1. März	Säu.	4	10,4	4,1	11,7	—
587	1. „	Fö.	6	10,4	3,1	8,5	—

Lfde. Nr.	Datum 1927	Name	Alter in Monaten	Serum Ca	Serum P	Blut-Milchsäure mg-%	Bemerkungen
				in mg-%			
588	1. März	Zi.	2	—	—	11,7	—
589	1. „	Sei.	2	—	—	8,8	—
590	1. „	Kn.	14	11,0	5,0	14,8	geheilte Anämie (vgl. Nr. 487)
591	2. „	Lei.	13	10,8	5,2	11,0	—
592	2. „	Me.	4	11,3	2,9	19,2	—
593	2. „	Hö.	2	10,9	4,6	14,5	—
594	4. „	Kno.	9	9,7	4,4	16,1	—
595	4. „	Bi.	5	7,6	4,0	12,9	latente Tetanie
596	4. „	Hi.	5	—	—	11,0	—
597	4. „	We.	1	10,1	5,8	13,9	—
598	7. „	Wi.	6	9,7	4,6	13,9	—
599	7. „	Mü.	9	10,2	4,8	11,0	—
600	7. „	Hu.	6	10,5	4,4	13,9	—
601	7. „	Grö.	7	5,8	6,0	11,3	latente Tetanie
602	7. „	Vö.	7	6,5	2,6	20,2	manifeste Tetanie
603	8. „	Do.	7	10,1	5,2	12,9	—
604	8. „	Er.	5	10,6	5,2	11,7	—
605	8. „	Flo.	3	10,3	4,0	11,3	—
606	9. „	Ei.	10	10,5	4,7	14,8	—
607	9. „	Be.	8	9,9	5,0	13,5	—
608	9. „	Kei.	6	10,8	4,0	16,7	—
609	10. „	Wi.	9	10,8	5,2	15,1	—
610	10. „	Be.	10	10,2	5,4	14,5	—
611	10. „	Klo.	5	10,0	4,6	13,9	—
612	10. „	Ei.	6	10,6	5,4	14,2	—
613	11. „	Wa.	8	10,8	5,0	11,3	—
614	12. „	Bu.	4	11,6	5,6	18,6	—
615	14. „	Nei.	5	10,6	5,8	10,1	—
616	14. „	Re.	7	10,5	5,0	8,5	—
617	14. „	An.	7	9,6	3,6	9,7	—
618	14. „	Fri.	5	9,7	5,1	12,6	—
619	15. „	Schm.	10	8,9	2,7	13,5	—
620	16. „	Klei.	8	9,9	2,7	10,7	—
621	16. „	Ba.	3	7,9	5,7	7,5	—
622	16. „	Kü.	5	11,4	5,5	5,4	—
623	17. „	Wi.	7	10,4	6,3	11,7	—
624	17. „	Wi.	6	6,8	4,0	12,3	latente Tetanie
625	17. „	Le.	5	10,6	3,8	13,2	—
626	17. „	Grau.	12	10,5	5,0	10,4	—
627	18. „	Gei.	4	7,1	4,6	22,7	manifeste Tetanie
628	18. „	Stei.	2	10,5	4,6	25,5	—
629	18. „	Rau.	1	—	—	22,7	Brustkind
630	19. „	Ste.	12	7,0	3,4	12,9	latente Tetanie
631	21. „	Bri.	6	10,2	5,5	13,2	—
632	21. „	Wi.	5	9,9	2,8	8,8	—
633	21. „	Hu.	2	—	—	12,9	—
634	21. „	Hi.	6	10,1	5,0	11,3	—
635	22. „	Rau.	3	10,3	5,0	16,4	—
636	22. „	Ma.	3	9,7	5,5	16,6	—
637	23. „	Ha.	11	10,5	6,9	12,6	—
638	23. „	Bau.	9	10,6	5,3	14,8	—
639	23. „	Stre.	5	8,8	3,0	10,4	—
640	24. „	Eb.	7	10,2	5,0	10,1	—
641	24. „	Wa.	10	5,8	5,2	7,9	manifeste Tetanie
642	25. „	Pfei.	4	9,7	4,5	12,9	—
643	25. „	Ri.	3	10,3	4,0	9,7	—
644	25. „	He.	3	10,8	5,2	9,1	—
645	52. „	Ab.	10	10,8	5,8	11,7	—

Lfde. Nr.	Datum 1927	Name	Alter in Monaten	Serum Ca in mg-%	Serum P in mg-%	Blut-Milchsäure mg-%	Bemerkungen
646	26 März	We.	6	9,2	3,1	12,3	—
647	26. „	Ku.	5	6,4	5,4	10,1	latente Tetanie
648	26. „	Kra.	8	10,8	3,3	13,9	—
649	29. „	So.	3	7,8	4,2	11,0	—
650	29. „	Ja.	4	10,1	4,9	10,1	—
651	29. „	Klo.	6	10,4	5,6	13,2	—
652	30. „	Me.	5	9,3	4,5	16,1	—
653	30. „	Wi.	4	10,2	3,6	12,3	—
654	30. „	Sch.	7	10,9	5,3	12,9	—
655	30. „	Mu	10	10,8	5,4	12,6	—
656	31. „	Wa.	4	9,7	3,9	12,0	—
657	31. „	Re.	8	10,1	5,5	13,9	—
658	1. April	Ju.	11	10,2	5,1	13,9	—
659	1. „	Hu.	7	10,0	3,4	14,8	—
660	1. „	Hö.	3	9,8	5,3	18,0	—
661	1. „	Ku.	3	9,8	4,7	11,3	—
662	4. „	Gä.	3	5,6	4,1	15,1	latente Tetanie
663	4. „	La.	5	10,1	4,6	9,6	—
664	4. „	He.	7	10,2	4,1	15,1	—
665	4. „	La.	8	10,6	6,1	10,6	—
666	5. „	Vö.	7	10,6	6,0	14,3	—
667	5. „	Ho.	7	9,9	5,0	9,6	—
668	6. „	Wi.	7	10,6	5,0	14,2	—
669	6. „	Be.	5	8,8	4,0	13,5	—
670	6. „	Sch.	2	—	—	12,6	—
671	6. „	Kü.	8	10,1	5,7	8,8	—
672	8. „	Bö.	2	—	—	17,0	—
673	8. „	Os.	2	—	—	11,7	—
674	8. „	Ke.	9	9,9	5,1	14,8	—
675	8. „	Kre.	2	9,2	3,0	22,7	—
676	11. „	Wi.	10	10,5	6,0	12,9	—
677	11. „	Mü.	4	10,7	5,0	12,6	—
678	11. „	Kre.	1	—	—	18,6	—
679	11. „	Wa.	9	10,4	5,5	7,9	—
680	12. „	Ni.	2	—	—	16,4	—
681	12. „	Ot.	3	10,8	3,6	11,7	—
682	12. „	Sch.	7	11,1	5,3	9,1	—
683	12. „	Hi.	6	10,7	5,0	7,9	—
684	13. „	Am.	8	10,8	5,2	12,0	—
685	13. „	Fr.	2	—	—	12,6	—
686	13. „	Fri.	6	10,5	4,3	9,4	—
687	13. „	Rau.	2	—	—	11,7	—
688	13. „	Klei.	9	7,3	5,0	15,1	—
689	13. „	Ha.	9	8,8	2,0	11,3	—
690	14. „	Mä.	7	10,0	3,4	12,9	—
691	14. „	Vo.	4	9,5	3,5	9,4	—
692	14. „	Spe.	12	10,2	5,5	12,0	—
693	14. „	Fla.	10	9,0	3,0	8,5	—
694	14. „	Wi.	5	9,6	3,6	11,3	—
695	14. „	Le.	6	9,5	3,8	12,3	—
696	25. „	Bru.	1	—	—	16,1	—
697	25. „	Klei.	5	9,9	3,5	20,2	—
698	25. „	Wi.	1	—	—	19,8	—
699	25. „	Bru.	7	10,3	4,4	17,3	—
700	25. „	Bü.	2	—	—	12,9	Frauenmilch
701	26. „	Wi.	7	10,4	4,7	16,4	—
702	26. „	Gei.	5	9,6	5,2	13,2	—
703	26. „	Bre.	4	10,4	5,2	18,9	—
704	26. „	Be.	6	10,0	5,9	11,7	—

Lfde. Nr.	Datum 1927	Name	Alter in Monaten	Serum Ca	Serum P	Blut-Milchsäure mg-%	Bemerkungen
				in mg-%			
705	27. April	Fla.	10	9,1	2,4	16,1	—
706	27. „	Wi.	6	9,5	2,6	10,4	—
707	27. „	Spre.	6	10,3	5,8	17,3	—
708	27. „	Ga.	8	9,5	3,9	10,4	—
709	28. „	Ja.	5	7,8	4,2	17,3	—
710	28. „	Hu.	3	10,1	5,2	13,9	—
711	28. „	Be.	5	10,7	5,2	15,5	—
712	28. „	Hi.	7	10,5	5,8	15,8	—
713	28. „	Wi.	6	10,3	4,2	15,1	—
714	28. „	Hu.	3	10,0	5,8	15,3	—
715	28. „	Bri.	7	10,4	6,1	15,3	—
716	29. „	Neu.	4	9,9	5,7	18,0	—
717	29. „	Fr.	3	—	—	14,2	—
718	29. „	Ha.	4	10,0	5,0	13,9	—
719	29. „	Wi.	7	10,1	6,5	13,5	—
720	29. „	Wa.	11	9,9	5,2	15,5	—
721	29. „	Ku.	6	9,4	6,6	12,3	—
722	30. „	Br.	10	10,9	5,0	10,4	—
723	30. „	So.	5	7,5	3,4	14,2	latente Tetanie
724	3. Mai	Brau.	6	9,3	2,6	13,2	—
725	3. „	Ch.	3	8,6	3,3	17,0	—
726	3. „	Pre.	9	10,5	5,4	13,5	—
727	3. „	Lö.	4	9,2	3,3	13,2	—
728	3. „	Hi.	8	10,6	5,1	15,1	—
729	4. „	Bu.	1	—	—	17,0	—
730	4. „	Ha.	7	8,1	3,4	15,8	—
731	4. „	Sch.	3	—	—	15,1	—
732	4. „	Schm.	3	8,6	3,3	18,3	—
733	4. „	Me.	6	9,9	6,4	17,6	—
734	5. „	Sa.	2	—	—	18,0	—
735	5. „	Ja.	6	10,4	5,5	15,8	—
736	5. „	Si.	5	9,3	3,0	10,7	—
737	6. „	Ble.	4	10,9	5,8	12,6	—
738	6. „	Hö.	3	—	—	20,5	—
739	6. „	Sto.	5	10,4	5,8	16,4	—
740	6. „	Ma.	4	10,6	6,5	15,8	—
741	9. „	Sch.	9	10,8	5,0	16,7	—
742	9. „	Kre.	2	—	—	15,5	—
743	9. „	Mu.	12	10,2	5,5	17,3	—
744	9. „	Do.	3	—	—	12,9	—
745	10. „	Wi.	2	—	—	15,8	—
746	10. „	Wi.	11	10,8	5,5	16,7	—
747	10. „	We.	8	10,2	3,1	15,5	—
748	10. „	Hau.	5	8,9	2,1	15,8	—
749	11. „	Kr.	6	11,3	5,4	15,1	—
750	11. „	Ri.	2	11,0	4,3	13,9	—
751	11. „	Kra.	2	—	—	13,9	—
752	11. „	Bra.	3	9,6	2,9	18,3	—
753	12. „	Sch.	5	10,8	5,8	16,1	—
754	12. „	Le.	7	10,8	6,4	12,9	—
755	12. „	Scha.	8	10,9	6,0	12,9	—
756	12. „	Klei.	10	10,8	5,9	14,2	—
757	13. „	Gr.	2	10,0	5,7	12,6	—
758	13. „	Sch.	5	8,9	3,9	10,4	—
759	13. „	Gro.	6	10,0	5,6	14,5	—
760	14. „	Ki.	4	10,9	6,6	14,2	—
761	14. „	Ke.	3	10,8	6,4	12,9	—
762	14. „	Mü.	8	10,6	6,2	15,1	—
763	16. „	La.	3	6,8	4,8	15,1	latente Tetanie

Lfde. Nr.	Datum 1927	Name	Alter in Monaten	Serum Ca in mg-%	Serum P in mg-%	Blut-Milch-säure mg-%	Bemerkungen
764	16. Mai	Ko.	9	10,8	5,4	15,5	—
765	16. „	Sch.	2	10,2	5,3	19,5	Brustkind
766	16. „	Gro.	6	10,0	5,9	14,2	—
767	17. „	Si.	5	10,0	2,9	12,9	—
768	17. „	Ne.	2	10,9	5,0	25,8	—
769	17. „	Ha.	4	10,6	4,5	12,6	—
770	18. „	Gra.	5	6,3	2,7	21,7	manifeste Tetanie
771	18. „	Fla.	11	9,6	4,0	18,0	—
772	18. „	Wi.	7	10,9	5,6	20,5	—
773	18. „	Di.	13	11,0	5,4	25,2	Anämie
774	18. „	Er.	4	9,4	3,3	18,0	Frauenmilch
775	19. „	Wa.	10	10,6	6,0	15,1	—
776	19. „	Wi.	7	10,8	4,1	17,3	—
777	19. „	Hu.	4	10,6	4,6	16,4	—
778	19. „	Ri.	8	10,8	5,8	18,0	—
779	20. „	Klo.	10	8,5	3,5	16,7	—
780	20. „	Stei.	4	9,6	2,3	21,7	—
781	20. „	Ri.	2	10,0	3,5	19,8	—
782	20. „	Gro.	2	11,2	5,5	20,5	—
783	21. „	Wo.	11	8,9	3,7	16,4	—
784	21. „	Be.	2	10,8	5,8	19,8	—
785	21. „	Hi.	8	10,4	5,1	15,1	—
786	21. „	Mü.	5	10,3	4,6	15,1	—

Tabelle V.

Nr.	Name	Blutmilchsäuregehalt im 1. Lebensmonat	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1.	Wi.	19,5	24,9	21,1	19,2	8,5	—	—
2.	Schw.	—	20,8	18,0	11,7	11,0	13,9	12,9 mg-%
3.	Seu.	—	18,6	14,5	13,9	14,2	—	—
4.	Hil.	—	18,6	17,0	16,1	14,5	11,3	13,8 mg-%
5.	Mü.	17,3	18,6	—	12,6	—	—	—

III.

(Aus der Berliner Universitäts-Kinderklinik.)

Über das Schicksal und die Bedeutung der Erythrozyten des Transfusionsblutes im Organismus des Blutempfängers.

Von

J. W. MOLDAWSKY.

Das Verfahren der Bluttransfusion zur Behandlung kranker Menschen hat eine lange Geschichte. Im 16. Jahrhundert erstmalig von dem Arzt *Hieronimus Cardanus* vorgeschlagen, erfuhr das Verfahren im Laufe der Jahrhunderte zahlreiche Perioden des Aufschwunges und der Vergessenheit. Ohne hier ausführlich auf die Geschichte einzugehen, wollen wir nur erinnern, daß die Bluttransfusion nach einer langen Periode der Geringschätzung ungefähr vor 25 Jahren wiederum in Amerika aufgenommen wurde. In Europa und insbesondere in Deutschland wird sie erst im letzten Jahrzehnt systematisch angewendet. Heutzutage kann noch nicht behauptet werden, daß alle Fragen, die mit diesem gegenwärtig modernen Behandlungsverfahren verknüpft sind, bereits ihre vollständige Lösung gefunden haben. Die Einteilung der ganzen Menschheit in vier bestimmte Gruppen in bezug auf die Struktur des Blutes hat noch keineswegs die Frage nach der vollen Übereinstimmung zwischen dem Spender und dem Empfänger geklärt. Denn selbst die peinlichste Beobachtung der dieser Einteilung entsprechenden Regeln bei der Auswahl des Blutspenders bietet keine absolute Gewähr vor gefährlichen Komplikationen für den Blutempfänger. Es sind Fälle beobachtet worden, wo angeblich bei völliger Übereinstimmung der Gruppe des Spenders mit der des Empfängers dennoch unerwarteterweise Schock- oder Hämolyseerscheinungen mit all ihren Folgezuständen eingetreten sind. Andererseits sind Fälle bekannt, bei welchen günstige Erfolge der Bluttransfusion erzielt worden sind, obwohl der Spender und Empfänger zu verschiedenen Gruppen gehörten.

Auch die Frage, welches Blut injiziert werden soll, ist ebensowenig entschieden. Manche Autoren bevorzugen defibriniertes Blut, andere dagegen Zitratblut (selbstverständlich bei indirekter Transfusion).

Welches ist nun das Schicksal und die Bedeutung der in den Organismus eingeführten Erythrozyten des Blutspenders? Diese Frage erfreut sich bereits einer umfangreichen Literatur, aber es ist noch immer keine vollständige Übereinstimmung erzielt worden. Ein Teil der Autoren behauptet, daß die in den Blutstrom des Empfängers gelangten Erythrozyten des Spenders, nachdem sie in den fremden Organismus ihre Aufgabe verrichtet, d. h. ähnlich den fremdartigen Proteinkörpern einen Reiz auf das Knochenmark des Blutempfängers ausgeübt haben, sofort zugrunde gehen. Sie basieren ihre Ansicht darauf, daß die Anzahl der roten Blutkörperchen im Blute des Empfängers nach erfolgter Transfusion zunächst angeblich abnimmt, um dann allmählich anzusteigen (*v. Ziemssen, Coenen, Bulliard* u. a.). Ferner berufen sie sich auf die allgemein verbreitete Ansicht, daß Gewebe eines fremden Organismus nicht überpflanzbar sind. Somit vertreten diese Autoren den Gesichtspunkt, daß die Erythrozyten des Spenders, nach ihrem Eindringen in den Blutstrom des Empfängers, dessen Knochenmark reizen, seine erythropoetische Funktion anregen, sodaß sie gleichsam seine Aktivatoren darstellen. Nach vollbrachter Arbeit gehen sie zugrunde.

Andere Autoren wieder stehen auf Grund experimenteller Versuche an Tieren und Beobachtungen an Kranken auf dem Standpunkt, daß die roten Blutkörperchen des Blutspenders in dem fremden Organismus eingedrungen, dort weiter fortleben, wobei diese Autoren durch verschiedene Verfahren den Versuch gemacht haben, die Lebens- und Funktionsdauer dieser fremden Erythrozyten im Organismus des Blutempfängers genau festzustellen.

Nach ihrer Meinung bedeutet die Transfusion von Blut aus einem Organismus in einen anderen eine Transplantation von lebendem, funktionstüchtigem Gewebe: der wesentlichste Bestandteil des injizierten Blutes, die Erythrozyten, leben in dem neuen Organismus fort und leisten eine für diesen lebensrettende Arbeit. Sie verschwinden erst langsam, allmählich, nachdem das Knochenmark des kranken Organismus, das in dem transfundierten Blute eine Stütze erhalten hat, sich beruhigt und entweder bis zu einem gewissen Grade und vorübergehend,

oder aber in vollem Maße und dauernd seine herabgesetzten Funktionsfähigkeiten wiederhergestellt hat. Die Anhänger dieser Ansicht behaupten, daß das injizierte Blut nicht durch den Reiz, den es auf das Knochenmark ausübt, sondern substituierend wirkt. Dafür soll nach ihrer Meinung der Umstand sprechen, daß, wenn man das Blut eines Patienten, der einer Bluttransfusion ausgesetzt wird, vor und nach der Injektion untersucht, man stets (vorausgesetzt natürlich, daß geeignetes Blut injiziert wird), einen Anstieg der Hämoglobinkurve sowohl als auch der Erythrozytenmenge feststellt, wobei dieser Anstieg mehrere Wochen hindurch dauernd auf derselben Höhe erhalten bleibt.

Um den Nachweis für die Richtigkeit dieser Ansicht zu erbringen, wurde eine Reihe von mannigfaltigsten Untersuchungen vorgenommen. So z. B. weisen *Scheel* und *Bang* mit Recht darauf hin, daß, wenn die in den Organismus des Empfängers gelangten Erythrozyten sofort zugrunde gehen würden, man inzwischen eine vorübergehende Abnahme der Erythrozytenmenge und des Hämoglobingehaltes und eine entsprechende Zunahme des Pigmentgehaltes würde feststellen können. — Durch die Bestimmung: a) der Zahl der Erythrozyten im Blute des Empfängers nach der erfolgten Transfusion, b) des Gallenpigmentgehaltes seines Blutserums und c) des Urobilingehaltes des Harns nach der erfolgten Bluttransfusion haben die Autoren nachgewiesen, daß nach einer Transfusion geeigneten Blutes gerade entgegengesetzte Befunde beobachtet werden: das Urobilin schwindet, die Erythrozyten und das Hämoglobin nehmen zu. *Ashby* hat für diese Versuche ein auf der Isoagglutination des Blutes beruhendes Verfahren vorgeschlagen, das im wesentlichen darin besteht, daß der Spender und Empfänger so gewählt werden, daß ihre roten Blutkörperchen in bezug auf Agglutination zu verschiedenen Gruppen gehören. Gibt man zu so einem Blutgemisch ein Serum hinzu, das das Blut des Empfängers agglutiniert, so bleiben die roten Blutkörperchen des Spenders unverändert. Zählt man dann die Erythrozyten des Spenders und des Empfängers in einem Blutstropfen, so kann dadurch ihr zahlenmäßiges Verhältnis bestimmt werden. Fügt man demnach z. B. zum Blut der Gruppe A Blut der Gruppe O hinzu, und vermengt man dann das Blut des Empfängers mit dem Serum von Gruppe B, so erfolgt Agglutination der körpereigenen Erythrozyten des Patienten, die eingegossenen Erythrozyten werden dagegen von dem Serum nicht be-

einflußt. Auf Grund seiner Untersuchungen hat *Ashby* die Lebensdauer der Erythrozyten auf 30—100 Tage festgestellt.

Wildegans bestimmte die Fähigkeit des Patientenblutes, Sauerstoff nach und vor der Transfusion zu absorbieren. Die Versuche haben ergeben, daß die Sauerstoffabsorption des Blutes dem nach der Transfusion vermehrten Hämoglobingehalt entspricht. Die Sauerstoffabsorptionsfähigkeit und Sauerstoffbindungsfähigkeit des gemischten Blutes des Empfängers erhöht sich kraß nach der Bluttransfusion, wobei dieses erhöhte Absorptions- und Bindungsvermögen erhalten bleibt, solange das Hämoglobin auf dem erlangten Niveau bleibt.

Schustrow und *Dmitriew* injizierten Kaninchen defibriniertes Blut und stellten auf Grund der osmotischen Resistenz fest, daß homogene Erythrozyten in dem neuen Organismus vollständig lebensfähig bleiben und ihre Funktion 3—4 Wochen hindurch verrichten.

Bürger konnte durch Bestimmung des Stickstoffgehaltes feststellen, daß das gesamte mit dem Blute in den neuen Organismus eingeführte Eiweiß zurückgehalten wird.

Besonderes Interesse bieten die Arbeiten von *Opitz* und Mitarbeiter, der das Bluttransfusionsverfahren sehr weitgehend auf dem Gebiete der Kinderheilkunde in Deutschland ausgebaut hat. Durch seine Arbeiten, zunächst in Breslau und dann in Berlin, bestätigte und präzisierte er die von *Landois* in den 70er Jahren gemachte Feststellung, daß bei der Bluttransfusion ein langsames Ansteigen der Harnstoffausscheidung bei dem Blutempfänger nachweisbar ist, das nicht auf den Blutzerfall, sondern auf das mit dem Plasma eingeführte Eiweiß zurückgeführt werden muß. *Opitz* bestimmte einerseits, das Quantum des mit dem Harn ausgeschiedenen Harnstoffes und andererseits den Gehalt des Blutes an Zerfallsprodukten nach erfolgter Transfusion und stellte fest, daß nach der Blutzufuhr überhaupt kein größerer Eiweißabbau als nach der Einführung von reinem Plasma beobachtet wird. In Fällen von Blutzerfall dagegen konnte er ausnahmslos eine bedeutende Zunahme des Harnstoffgehaltes, des Harnes und des Blutes nachweisen.

Derselbe Autor hat ferner festgestellt, daß nach Bluttransfusionen die Urobilinausscheidung nicht wesentlich gesteigert war, wenn der Blutstatus für ein Erhaltenbleiben des Transplantates sprach; ergaben fortlaufende Zählungen ein rasches Verschwinden der zugeführten Erythrozyten, so war auch die Urobilinausfuhr stark erhöht.

Als Beweis für die Richtigkeit der Annahme, daß das Transfusionsblut auf den Organismus des Empfängers nur als ein substituierendes Agens wirkt, wird noch die Beobachtung zitiert, daß die Normalblasten, die Aniso- und Poikilozytose, sehr häufig bei den Blutempfängern nach der Transfusion, ebenso wie die Polychromasie verschwinden. Deshalb hat auch *Oekel* vorgeschlagen, die polychromatischen Erythrozyten in dicken Bluttropfen zu zählen. Dieser Methode bediente sich übrigens bereits früher *Takeo-Toiu* bei Kaninchen.

Um festzustellen, welche Bedeutung dem injizierten Blut für den Blutempfänger zukommt, entschloß ich mich, Versuche anzustellen, um die Art, wie die Erythrozyten, die bei supravitaler Färbung eine körnig faserige, granulofiläre Netzwerkstruktur aufweisen, die sogenannten *Granulofilozyten*[1]) auf die Bluttransfusion reagieren, klarzulegen. (Die diesen Zellen beigelegte Bezeichnung „Retikulozyten" halte ich nicht für ganz zutreffend, aus Gründen, über die ich ausführlicher in einer meiner nächsten Abhandlungen berichten werde.)

Meines Dafürhaltens kann mit Sicherheit als bewiesen gelten, daß diese noch unreifen Formen der Erythrozyten *den feinsten aller bisher bekannten Indikatoren für den Grad der Knochenmarkreizung darstellen.* Beim gesunden Menschen werden im Blute im Verhältnis von 1:1000 reife Erythrozyten angetroffen. Bei einer durch Anämie bedingten Knochenmarkreizung nimmt ihre Menge im Blute zu, *wobei diese Zunahme stets parallel dem Grade der ausgesprochenen Anämie, d. h. der Knochenmarkreizung verläuft.* Folglich müssen alle Faktoren, die eine Reizung des Knochenmarkes verursachen, auch eine Zunahme des Gehaltes an Granulofilozyten bedingen, und umgekehrt, muß alles was die erythropoetische Funktion des Knochenmarkes beruhigt, den Gehalt an diesen Gebilden herabsetzen. Indem ich diesen Sachverhalt, der von mir klinisch nachgeprüft worden ist[2]), auf den Prozeß der Bluttransfusion übertragen, glaubte ich durch neue Beobachtungen einen weiteren sicheren Beweis für die Richtigkeit einer der oben besprochenen Ansichten über das Schicksal und die Bedeutung des injizierten Blutes erbringen zu können. Es ist einleuchtend, daß wenn das

[1]) Diese Zeilen, die als Erythrozyten mit Substantia granulofilamentosa bezeichnet werden, möchte ich der Einfachheit halber „Granulofilozyten" nennen.

[2]) Jahrb. f. Kinderh. Bd. CXVI, 1927.

injizierte Blut in dem neuen Organismus sofort nach seinem Eindringen in denselben zugrunde geht, und seine Wirkung nur darin besteht, daß es das Knochenmark des Empfängers reizt, der Gehalt des Empfängerblutes an Granulofilozyten unmittelbar nach der Zufuhr zunehmen muß. Bleibt aber das injizierte Blut in dem neuen Organismus am Leben und funktionsfähig, so daß es die Aufgaben des dem Patienten fehlenden Blutes übernimmt, und dadurch die Funktion des Knochenmarks erleichtert, indem es dasselbe der Notwendigkeit, seine Reserven in das peripherische Blut in der Form von unreifen Erythrozyten zu senden, enthebt, — wenn mit anderen Worten das transfundierte Blut substituierend wirkt, so muß der Gehalt des Blutes an Granulofilozyten nach der Transfusion verringert erscheinen.

Ich stellte meine Beobachtungen an der Kinderklinik der Berliner Universität mit Genehmigung des Chefs Prof. *Czerny* an. Ich verfüge nun über ein Material von 10 Fällen, bei welchen 12 Transfusionen gemacht worden sind. Die von mir gewonnenen Resultate sind so gleichartig, eindeutig und überzeugend, daß ich mich für berechtigt halte, mein Urteil auf sie zu stützen.

Fall 1. Rudolf Ramignon, 3 Monate alt. Diagnose: *Anämie* (Ernährungsstörung). 23. 9. 1926 Granulofilozyten = 9 : 1000; 24. 9. 1926 Bluttransfusion, 60 ccm intravenös; 25. 9. 1926 Granulofilozyten: 3 : 1000. — 24 Stunden nach der Transfusion hat sich der Gehalt an unreifen Zellen auf 1/3 verringert. Die drei Stunden nach der Blutzufuhr erfolgte Zählung der Granulofilozyten hat keine quantitativen Veränderungen ergeben. Daraus scheint zu folgen, daß die neu in das Blut eingeführten Erythrozyten eine gewisse Zeit brauchen (etwa 24 Stunden), um ihre Wirkung zur Entfaltung zu bringen.

Fall 2. Werner Freier, 5 Monate alt. Diagnose: *Anämie* (Erythrodermie). 3. 10. 1926 Granulofilozyten 18 : 1000. — 9. 10. 1926 Bluttransfusion, 40 ccm Blut intravenös. — 11. 10. 1926 Granulofilozyten 10 : 1000. Verringerung fast auf die Hälfte.

Fall 3. Georg Franke, 10 Monate. Diagnose: *Jaksche Anämie.* 28. 10. 1926 Granulofilozyten 50 : 1000. Am selben Tag intravenös 70 ccm Blut injiziert. 29. 10. 1926, also nach 24 Stunden, Granulofilozyten 40 : 1000. — 30. 10. 1926 Granulofilozyten 24 : 1000. — 1. 11. 1926 Granulofilozyten 25 : 1000. — Am 3. 11. 1926 beginnt der Gehalt an Granulofilozyten *wiederum zu steigen* und beträgt an diesem Tage 42 : 1000. — 8. 11. 1927 weitere Zunahme der Granulofilozyten, und zwar auf 60 : 1000. Die Substantia granulofilamentosa zeigte an, daß, wenngleich im Gesamtbilde des Blutes noch keine merkliche Verschlechterung eingetreten war, eine drohende Reizung des Knochenmarks im Verzuge war. Am selben Tage wurden dem Kinde 95 ccm Blut intrafenös eingeführt. Nach 24 Stunden, am 9. 11. 1926 wurden nur noch 23 : 1000 Granulofilozyten (GF) im Blute gezählt. 10. 11. 1926 GF

28:1000. — 13. 11. 1926 GF 23:1000. — 16. 11. 1926 GF 10—1000. — 20. 11. 1926 GF 5—1000.

Die bei diesem Kinde zweimal unternommene Bluttransfusion ergab jedesmal eine eklatante Abnahme der unreifen Erythrozyten. Außerdem konnte man sich hier noch einmal davon überzeugen, *mit welcher Empfindlichkeit die Granulofilozyten eine beginnende Reizung des Knochenmarks anmelden.*

Fall 4. Harald Chmiel, 6 Monate alt. Diagnose: *Anämie.* 15. 1. 1927 GF 35:1000. — Am gleichen Tag 70 ccm Blut intravenös. 17. 1. 1927 GF 21:1000. — 18. 1. 1927 GF 7:1000. — 19. 1. 1927 GF 10:1000. — Auch hier sank der Gehalt an GF 24 Stunden nach der Transfusion merklich.

Fall 5. Helene Kreßner, 2¼ Jahre alt. Diagnose: *Anämie.* 11. 1. 1927 GF 103:1000. — 12. 1. 1927 100 ccm Blut intraperitoneal injiziert. — 13. 1. 1927, also nach 24 Stunden, GF 90:1000. — 15. 1. 1927 100 ccm Blut intravenös eingeführt. — 17. 1. 1927 GF 70:1000. — 18. 1. 1927 GF 70—1000.

Fall 6. Editha Rausmann, 6 Monate alt. Diagnose: *Anämie.* 12. 2. 1927 GF 33:1000. — 15. 2. 1927 GF 15:1000. — 17. 2. 1927 GF 13:1000. In diesem Falle sank der Gehalt an GF 24 Stunden nach der Transfusion mehr als um die Hälfte.

Fall 7. Heinz Werner Hildebrandt, 8 Monate alt. Diagnose: *Anämie* (Lungentuberkulose). 2. 4. 1927 GF 15 (den Nenner 1000 lassen wir von nun an weg). 3. 4. 1927 Bluttransfusion 110 ccm intravenös. 4. 4. 1927 GF 5. — 5. 4. 1927 GF 3. Nach der Bluttransfusion also eine erhebliche Senkung der Zahl der GF (auf ⅓).

Fall 8. Anneliese Edel, 3 Jahre, 10 Monate alt. Diagnose: *Werlhoffsche Krankheit.* Ein sehr lehrreicher Fall. 4. 5. 1927 GF 39. Am selben Tag 100 ccm Blut intravenös nach 24 Stunden. Am 5. 5. 1927 GF 15. — 6. 5. 1927 GF 8. — 8. 5. 1927 GF 21. — 9. 5. 1927 GF 15. 24 Stunden nach der Bluttransfusion sank somit der Gehalt an GF auf ⅖, nach 48 Stunden auf ⅕. Dann beginnt der Gehalt an GF zu steigen, gleichzeitig zeigen sich auf der Haut des Kindes Infusionen. Daher wird am 11. 5. 1927 eine zweite Bluttransfusion vorgenommen; es werden 90 ccm Blut eingeführt. Nach 24 Stunden, am 12. 5. 1927, nur noch 3:1000.

An diesem Kinde hatte ich also die Möglichkeit, zweimal neue Abnahme des G-Gehaltes nach der Bluttransfusion zu beobachten und mich außerdem ein übriges Mal davon zu überzeugen, daß mit fortschreitender Verschlimmerung des Krankheitsprozesses und *zunehmender Reizung des Knochenmarks sofort eine Zunahme der GF eintritt.*

Fall 9. Heinz Horn, 23 Monate alt. Diagnose: *Anämie* (Lungentuberkulose). 12. 5. 1927 GF 15. — 13. 5. 1927 140 ccm Blut intravenös. Nach 24 Stunden, am 14. 5. 1927 GF 8, also *eine Verringerung auf die Hälfte.*

Ich hatte Gelegenheit, einen Kranken zu beobachten, bei dem das Ergebnis der Bluttransfusion negativ ausfiel, indem

der Gehalt an GF nach der Bluttransfusion sich nicht verändert hat. Ich führe auch diesen Fall an, zumal er meines Erachtens die aus den positiven Beobachtungen sich ergebenden Schlußfolgerungen nur bestätigt.

Fall 10. Günter Henschel, 10½ Monate alt. Diagnose: *alimentäre Anämie.* 5. 5. 1927 Blutbild 43%, Erythrozyten 2420000, Leukozyten 15400.

Differentialbild:

Junge Formen	4%	Segment.	13%
Eosinophile	1%	Lymphozyten	72%
Erythroblasten	9%	Megaloblasten	3%
Megalozyten	3%		

Anisozytose, Poikylozytose, Polychromasie 6. 5. 1927 GF 48. — 7. 5. 1927 125 ccm Blut intravenös. — 9. 5. 1927 Blutbild: Hb. 43, Erythrozyten 2560000.

Differentialbild:

Junge Formen	6%	Basophile	1%
Stäbchenkernige	9%	Eosinophile	1%
Segmentkernige	32%	Monozyten	3%
Lymphozyten	48%	Normalblasten	2%

Anisozytose, Poikylozythose, Polychromasie.

Granulofilozyten 55:1000: Ihre Menge hat sich also sogar erhöht. Dieser Befund wird verständlich, vergleicht man die Zusammensetzung des Blutes an den betreffenden Tagen, d. h. vor und nach der Transfusion. Auch das Blutbild blieb unverändert. Über dies sagt uns die Krankheitsgeschichte, daß nach der Bluttransfusion auf dem Gesicht des Kindes subkutane Blutungen aufgetreten waren. Daraus erhellt, daß das zugeführte Blut aus Gründen der Nichtübereinstimmung der Spender und Empfängergruppen vom kranken Organismus nicht behalten worden ist, keine Einwirkung auf die erythropoetische Tätigkeit des Knochenmarks stattgefunden hat, und deshalb nahm der Gehalt an GF nicht ab.

Meine oben dargelegten Beobachtungen fasse ich wie folgt zusammen:

1. Die nach der Bluttransfusion (natürlich bei Übereinstimmung der Blutgruppen des Spenders und Empfängers) eintretende Abnahme der Granulofilozyten im Blutstrom des Empfängers deutet darauf hin, *daß das injizierte Blut die erythropoetische Tätigkeit des Knochenmarks beruhigt.* Die gleichzeitige Besserung der Blutzusammensetzung (die in allen Fällen, mit Ausnahme des letzten, festgestellt werden konnte) bestätigt, daß die in den neuen Organismus eingeführten Erythrozyten *fortleben und ihre Funktion fortsetzen.* Während einer bestimmten Zeit ersetzen sie dem kranken Organismus die fehlenden

roten Blutkörperchen. Während dieser Zeit wird das Knochenmark der erhöhten Ansprüche des Organismus enthoben (im Sinne der Zufuhr von Blutkörperchen), ruht aus, sammelt gleichsam neue Kräfte und beginnt dann, von neuem reife Erythrozyten zu erzeugen. Manchmal sind, wie die Fälle 3 und 8 zeigen, zur vollen Wiederherstellung der normalen erythropoetischen Tätigkeit des Knochenmarks wiederholte Bluttransfusionen erforderlich.

2. *Bei jeder Bluttransfusion ist es für die Beurteilung des Transfusionseffektes wünschenswert, neben der allgemeinen Bestimmung des Blutbildes, Granulofilozyten zu zählen.*

Denn diese Zählung gibt uns einerseits an, ob die vorgenommene Transfusion erfolgreich war, und andererseits kann (und das hat meines Erachtens eine außerordentlich große Bedeutung) die systematisch durchgeführte Zählung der Granulofilozyten rechtzeitig den Moment der erforderlichen zweiten Bluttransfusion anzeigen, wenn alle anderen Symptome sowohl im klinischen Bilde des Kranken, als auch in der allgemeinen Zusammensetzung des Blutes noch keinen Anhaltspunkt dafür bieten.

IV.

(Aus der Universitätskinderklinik Hamburg-Eppendorf
[Direktor: Prof. Dr. *Kleinschmidt*].)

Zur Pathogenese der Pyurie[1].

Von

Dr. HANS SCHLACK.

Die Auffassung, daß die Einwanderung von Bakterien in die Harnwege zur Entwicklung einer Pyurie führe, stand lange Zeit außer Diskussion. Doch sind bei aller Anerkennung der infektiösen Genese, trotz zahlreicher Untersuchungen, die Akten über den Weg, den der Erreger nimmt, nicht geschlossen; auch hat bereits *Kleinschmidt* nachdrücklich auf die *Wichtigkeit der Disposition* zur Erkrankung hingewiesen, d. h. auf die Bedeutung aller möglichen exogenen und endogenen Faktoren, die erst das Haften der Bakterien in den Harnwegen ermöglichen.

Seit den ausgedehnten Untersuchungen von *Kleinschmidt*, *Helmholz* und *Millikin*, *Graevinghoff* u. a. wissen wir, daß bei 40% und mehr aller Säuglinge mit der üblichen Untersuchungsmethode ein durch Bakterien verunreinigter Urin zu finden ist. Mit größter Wahrscheinlichkeit handelt es sich um einzelne Keime, die durch den Katheter aus der Harnröhre in die Blase verschleppt wurden (*Kleinschmidt*) und denen fast durchweg keine pathogene Bedeutung zuerkannt wird.

Von den verschiedenen Untersuchern werden Gegensätze in der Art der vorgefundenen Bakterien mitgeteilt. Die oben genannten Autoren fanden vorwiegend Kokken, *Samelson* meist Bakterien der Koligruppe. Daher seien meine Befunde bei den normalen Urinen gesunder und kranker Säuglinge kurz angegeben.

Unter etwa 350 Urin-Aussaaten von ungefähr 80 Säuglingen blieben bei der unten näher beschriebenen Methodik auf

---

[1]) Nach einem Vortrag auf der II. Tagung nordwestdeutscher Kinderärzte. Hamburg, 22. Mai 1927.

nicht flüssigen Nährböden nicht ganz die Hälfte (45%) steril. Auf den nicht steril gebliebenen Platten zeigte sich vorwiegend nur eine einzige Keimart, die bei einem Drittel aus Koli bestand, während die anderen zwei Drittel Kokken waren. Einige Male trat Proteus als alleiniger Keim auf. Waren zwei oder drei Keimarten gewachsen, so war mit ganz wenigen Ausnahmen eine davon Koli, die anderen meist Staphylokokken, Streptokokken, weniger Proteus, Pyozyaneus, Sarzine, einmal Pneumokokken. Abgesehen von den später erwähnten Bakteriurien fand ich in dieser Serie an verschiedenen Tagen nie denselben Erreger. Im ganzen decken sich also diese Befunde mit denen von *Kleinschmidt.*

Wenn schon bei dieser offenbar harmlosen Blaseninvasion keine Veränderungen im Sinne einer Pyurie auftreten, so bedarf es angesichts der bekannten ausgesprochenen Bakteriurien keines weiteren Beweises, daß das Vorhandensein von Bakterien *allein* zur Erklärung der Pyuriegenese nicht genügt. *Kleinschmidt* betonte bereits, daß nur bakteriologische Untersuchungen im *Vorstadium* oder *im ersten Stadium* der Pyurieerkrankung im Zusammenhang mit dem klinischen Bilde weitere Förderung bringen können. Inzwischen hat aber lediglich *Schönfeld* einige diesbezügliche Untersuchungsbefunde mitgeteilt.

Will man größeres Material auf diesem Gebiete erhalten, so kann das nur durch fortlaufende mikroskopische und kulturelle Urinkontrolle möglichst zahlreicher Säuglinge geschehen. Nur so läßt sich der Verlauf der Erkrankung vom Stadium des bakteriologisch sterilen und mikroskopisch normalen Urins bis zur vollen Entwicklung der Krankheit beobachten.

Bevor ich über meine diesbezüglichen Erfahrungen berichte, sei zur *Technik* bemerkt, daß der mit allen Kautelen entnommene Urin sofort verarbeitet wurde. Das in der elektrischen Zentrifuge gewonnene Urinsediment wurde vermittels einer feinen sterilen Pipette abgehoben und teils für die mikroskopische Beurteilung verwandt, teils fast stets auf zwei Platten, einer Blutagar- und einer Gaßnerplatte, ausgestrichen. Die Beurteilung der Bakterien geschah neben der kulturellen Prüfung nach Grampräparaten.

In der eben skizzierten Weise konnte auf unseren Säuglingsstationen der Beginn und Verlauf von 24 bakteriologisch abnormen Harnbefunden beobachtet werden. Dabei lassen sich ohne weiteres zwei voneinander sehr verschiedene Hauptgruppen hinsichtlich der Art der Entwicklung einer Pyurie unterscheiden, denen offenbar ganz verschiedene klinische Vorgänge zugrunde liegen.

1. Beginn mit Bakteriurie.

Die eine Gruppe wurde durch eine Bakteriurie eingeleitet. Die Annahme einer echten Bakteriurie ist nur berechtigt bei einwandfreiem wiederholten Nachweis derselben Bakterienart an verschiedenen Tagen ohne sonstigen Sedimentbefund.

Die von uns beobachteten Bakteriurien gingen ohne abnorme Temperaturen einher. Bakteriologisch fand sich stets B. Koli außer einem Fall mit Proteus und zwei weiteren Fällen, wo das eine Mal bei drei, das andere Mal bei vier Untersuchungen nacheinander Staphylokokken aus dem Urin zu züchten waren. Danach war der Urin wieder steril. Die letztgenannte Staphylokokkurie trat während einer heftigen Rhinopharyngitis auf.

Die Dauer der Bakteriurie war im übrigen sehr verschieden lang, bevor sie, wenn überhaupt, in Pyurie überging. Eine wochenlang vorangehende Bakteriurie beobachteten wir z. B. bei einem 4 Monate alten, sehr elenden Säugling, der an einer Lues congenita litt.

Fall I. Olivia G. Ein 4 Wochen alter frühgeborener Säugling wird wegen eines ausgedehnten syphilitischen papulovesikulösen Exanthems und starker viszeraler Lues eingewiesen. Gewicht bei der Aufnahme 1950 g. Während der antisyphilitischen Behandlung tritt 3 Wochen nach der Aufnahme eine Proteusbakteriurie auf, die nach 3 Wochen in eine Proteuspyurie übergeht. Innerhalb von knapp 2 Wochen verschwinden die sehr zahlreichen Leukozyten wieder aus dem Urin. Die Bakteriurie geht danach an Stärke zurück, ist aber kulturell auch bei der Entlassung 3 Wochen später immer noch nachweisbar. Während der ganzen Beobachtungszeit fast ununterbrochen subfebrile Temperaturen, während der Pyurie Stillstand der Gewichtskurve, im Verlaufe der Bakteriurie jedoch gute Zunahme.

Epikrise: Proteusbakteriurie, die nach wochenlangem Bestehen trotz sehr schlechten Allgemeinzustandes nur über kurze Zeit in eine Pyurie übergeht.

Fall II. Luisa St. Wurde im Alter von 5 Monaten wegen akuter Rhinitis, Pharyngitis, Otitis media aufgenommen, wegen deren es fast ununterbrochen über einen Monat lang hoch fieberte. Während dieser Zeit traten bei normalem Urinsedimentbefund massenhaft Koli in der Kultur auf. Wiederholte Untersuchungen des Harns ergaben denselben Befund. Erst nach 14 Tagen traten im Sediment zahlreiche Leukozyten, keinerlei Zylinder oder dergleichen auf. Übergang in eine starke Pyurie. Während des Auftretens der Pyurie kommt es zu Durchfällen, infolge deren das Kind innerhalb 14 Tagen etwa 500 g abnimmt. Trotz der Pyurie nähern sich die Temperaturen nun der Norm.

Epikrise: Die Kolibakteriurie geht ohne Erscheinungen 2 Wochen lang einher. Der Infekt löst zunächst keine Pyurie aus. Erst beim Abklingen des Fiebers bricht die Pyurie aus,

dabei treten schlechte Stühle, gefolgt von einer Gewichtsabnahme, auf.

Andererseits kann eine Bakteriurie auch in ganz kurzer Zeit in eine Pyurie übergehen, wie folgender Fall zeigt.

Fall III. Lisa L. 10 Monate alt. Trotz progredientem Hydrozephalus nach Meningokokkenmeningitis tadelloses Gedeihen. Urinsediment stets o. B. Kultur stets steril. Eines Tages befindet sich das Kind ohne Fieber offensichtlich weniger munter. Kein krankhafter Organbefund. Urinsediment o. B. Kultur zahlreiche Koli. Nach 3 Tagen: Sed. massenhaft Leukozyten und Stäbchen. Kultur B.Koli. Innerhalb 1½ Monaten geht die Pyurie in eine reine geringfügige Kolibakteriurie über. Nie Temperaturen, keine Gewichtsabnahme, auch nicht zu Beginn der Pyurie, nur Gewichtsstillstand während der Pyurie.

Epikrise: Ohne näher erkennbare Ursache und ohne Fieber plötzliches Auftreten von B.Koli im Harne. Nach 3 Tagen fieberlose, sehr heftige Pyurie, die nach 1½ Monaten bis auf eine Bakteriurie ausheilt.

Die bisher angeführten Fälle waren charakterisiert durch eine relative Gutartigkeit, wenig Fieber trotz zum Teil reichlichen Eiters; bei keinem ließen sich Zylinder oder sonstige Formelemente nachweisen. Die Rolle auslösender Infekte ist nicht deutlich.

Unter den mit Bakteriurie beginnenden Formen ist eine Serie für sich zu betrachten, die offenbar noch unbekannt ist und die für die Klärung der Pyuriegenese von ganz besonderer Bedeutung erscheint. Es sind dies *Beobachtungen* an *Neugeborenen* und *Frühgeborenen.* Es handelt sich um vier Knaben und drei Mädchen, deren Krankheitsverlauf, im einzelnen verschieden, bei allen einige gemeinsame typische Züge aufwies.

Vorausgeschickt sei die bekannte Tatsache, daß bei Frauenmilchernährung, die allen diesen sieben Kindern verabreicht wurde, eine Bifidusflora im Stuhl obligat ist. Aus anderen Gründen werden bei unseren mit reiner Frauenmilch ernährten Neugeborenen die Stühle fortlaufend vermittels der Gramfärbung auf ihre Flora geprüft. Es zeigte sich nun, daß bei verschiedenen Früh- und Neugeborenen meist gleichzeitig mit einem Stillstand ihrer Gewichtskurve oder mit dem Auftreten von Störungen im Verdauungskanal eine Verdrängung der Bifidusflora durch Koli einsetzte, so daß innerhalb einer Woche trotz reiner Frauenmilchernährung eine fast reine Koliflora entstehen konnte. Zum Teil gingen diese Kinder akut an ihrer Ernährungsstörung zugrunde, bei anderen trat mit zunehmender Besserung des Allgemeinbefindens wieder die Bifidusflora im Stuhle in den

Vordergrund. Wir bezogen diese abnormen Darmverhältnisse auf eine perorale Koliinfektion. (S. die Diskussionsbemerkung von *Kleinschmidt* zum Vortrag von *Adam*, neuerdings auch *Catel*.) Für unsere Frage gewannen diese Beobachtungen eine besondere Bedeutung, indem sich bei diesen Kindern, Knaben wie Mädchen, sehr häufig innerhalb kürzester Zeit auch Kolibakterien im Urin, einmal schon am vierten Lebenstage nachweisen ließen. Gerade in diesen Fällen ist der Darm als Infektionsquelle der abführenden Harnwege anzuerkennen, zumal diese neugeborenen Individuen mit einer Ausnahme bis zum Auftreten der Bakteriurie sonst überhaupt noch keine Erkrankungen durchgemacht haben. Von *Czerny* und *Moser* ist die starke Durchgängigkeit der Darmwand für Bakterien bei Neugeborenen ja bereits längst erwiesen. Trotzdem ist es für die Frage der Pyuriegenese von großem Werte, eine vom Darm ausgehende Infektion der Harnwege bei einem Teil der Fälle sicher nachzuweisen.

Fall IV. Harald B. Frühgeburt, geb. 26. 11. 1926. Geburtsgewicht 1930 g. Ist von seinem ersten Lebenstage an in der Klinik, bekam als Nahrung ausschließlich (ungekochte) Frauenmilch. Das bakteriologische Stuhlbild wird fortlaufend untersucht.

8. 12. (12. Lebenstag) ca. 5% Koli, 95% Bifidus.

13. 12. Rhinitis! ca. 25% Koli, 75% Bifidus.

16. 12. ca. 50% Koli, 50% Bifidus.

21. 12. ca. 90% Koli. Urinsed.: einzelne Leukozyten und Epithelien (normal). Kultur: zahlreiche Koli.

24. 12. Fieber bis 38,6°, das mehrere Tage anhält, vermehrte dünne Stühle.

31. 12. Ernährungsstörung ist wieder behoben. Sediment: zahlreiche Leukozyten, einige Epithelien. Kultur: B.Koli.

27. 1. In den letzten 3 Wochen ganz gutes Gedeihen. Heute Erbrechen, Durchfälle. Gewichtsabnahme. Urin: Sed. o. B. Kultur: massenhaft Koli.

4. 2. Im Verlaufe dieser neuen Ernährungsstörung treten nun plötzlich Schwellungen beider Kniegelenke auf. Punktion des rechten Kniegelenkes ergibt etwa 1 ccm serös-eitrigen Erguß. Kultur: dieselben leicht hämolysierenden Koli wie im Stuhl und Urin. Blutkultur: steril.

10. 2. Beide Kniegelenke nach einmal wiederholter Punktion wieder normal und funktionsfähig. Urin: Spurtrübung. Sed. o. B. Kultur: massenhaft Koli.

1. 4. Urin: Kultur steril.

Epikrise: Trotz reiner Frauenmilchernährung tritt schon am zwölften Lebenstage Koliflora im Stuhl auf, danach Infektion der Harnwege mit demselben B.Koli; später, bei Gelegenheit einer schweren Ernährungsstörung, hämatogene Koliarthritis. Zuerst besteht längere Zeit eine reine Bakteriurie, dann



folgt ohne erkennbare auslösende Ursache, ohne Gewichtssturz eine starke Pyurie. Das Kind wird dabei nicht schwer mitgenommen. Am Schluß bleibt eine reine Bakteriurie bestehen, die nach längerer Zeit auch verschwindet.

Fall V. Irma L. Normal und rechtzeitig geboren am 16. 12., wurde vom ersten Tage ab ausschließlich gestillt.

22. 12. Am 6. Lebenstage schwere Krämpfe im rechten Arm und in der rechten Gesichtshälfte.

23. 12. Allgemeinkrämpfe, trinkt nicht mehr. Lumbalpunktion: Liquor sehr trübe, 4000/3 Zellen. Kultur des Liquors: Parakoli. Urinkultur: steril. Sed. o. B.

28. 12. Geringe Besserung, trinkt schlecht. Lumbalpunktion: 800/3 Zellen. Kultur: Parakoli. Urin: Sed. einige Epithelien. Kultur: Parakoli.

2. 1. Blutkultur: steril.

4. 1. Blutkultur: steril. Stuhl: Parakoli (derselbe Stamm) fast in Reinkultur. Urin: massenhaft Epithelien, einzelne Leukozyten und Stäbchen. Kultur: Parakoli.

8. 1. Urin: Sed. einzelne granulierte und hyaline Zylinder, einzelne Epithelien.

11. 2. Stuhl, Urin, Liquor. Kultur: Parakoli.

Epikrise: Die Bakteriurie ist in diesem Falle, zumal sie zeitlich nach einer sicher hämatogen entstandenen Kolimeningitis auftritt, ebenso wie diese als hämatogen entstanden anzusehen. Als Infektionsquelle kommt der Darm in Frage. Trotz erheblicher Bakteriurie entsteht keine Pyurie.

Fall VI. Bei einem weiteren männlichen frühgeborenen Kinde (Kr.) (Geburtsgewicht 1620 g) waren trotz Frauenmilchernährung schon am 4. Lebenstage 20% Koli im Stuhl. Am 8. Lebenstage bestand eine reine Stuhlflora aus Koli. Vom 13. Lebenstage ab massenhaft Koli im Urin, Sed. o. B. Die Bakteriurie bestand über die ganze Lebenszeit des Kindes. Im Alter von 6 Wochen ging es unter den Erscheinungen einer Intoxikation an einer (enteralen) Kolisepsis zugrunde. Blutkultur: massenhaft Koli.

Epikrise: Frühzeitige pathologische Kolibesiedelung des Darmes, danach Ausscheidungsbakteriurie, die nie in Pyurie übergeht; etwas später Exitus an Kolisepsis.

Bei vier weiteren frühgeborenen Kindern liegen die Verhältnisse genau so, d. h., nach abnormer Darmbesiedelung durch Koli trat eine Kolibakteriurie auf, nur mit dem Unterschied, daß keine weiteren Metastasen zustande kamen. Eines der vier Kinder hatte schon am vierten Lebenstage eine Koliausscheidung im Harn mit geringer Vermehrung der Leukozyten und einzelnen granulierten Zylindern und Erythrozyten im Sediment.

Aber auch ohne den Zusammenhang mit einer abnormen Stuhlflora kommen sehr frühzeitige Bakteriurien bei Neuge-

borenen vor. Wir beobachteten eine solche bei einem männlichen Neugeborenen (Bo.), der am dritten Lebenstage wegen einer schweren Melaena aufgenommen wurde. Nach Abheilen der Melaena wurde am dreizehnten Lebenstage eine schon mikroskopisch feststellbare Bakteriurie von Kolibazillen festgestellt, gleichzeitig mit dem Auftreten eines Serumexanthems, 10 Tage nach einer zu Heilzwecken verabreichten Pferdeseruminjektion. Bei ausschließlicher Frauenmilchernährung bestand über die ganze Zeit eine reine Bifidusflora. Die Bakteriurie ging nie in Pyurie über. *Im Rachenabstrich neben Staphylokokken reichlich Koli. Da der Stuhl fast frei von B.Koli war und der Darm also offensichtlich nicht als Infektionsquelle in Betracht kam, so muß in diesem Fall der Rachen als Eintrittspforte des Erregers in Erwägung gezogen werden.* Es sei besonders darauf hingewiesen, daß wir bei Knaben nur dann eine Bakteriurie annehmen, wenn bei Vermeidung aller möglichen Verunreinigungen sofort nach der Gewinnung mikroskopisch und kulturell *zahlreiche* Bakterien gefunden werden.

Wie aus den hier angeführten Krankenberichten zu ersehen ist, waren von Anfang an stets ein und dieselben Erreger zu finden. Die Auffassung von *Färber, Lasch* und *Presting* u. a., daß die primären Erreger nicht die meist gefundenen Koli seien, sondern daß diese, erst sekundär zugewandert, die ersteren überwuchert und verdrängt hätten, konnten wir nur einige Male bestätigt finden. Einmal züchteten wir Proteus vor dem Auftreten von Koli aus dem Urin (Fall 9).

In einem anderen Falle traten vor dem Erscheinen von Koli Staphylokokken auf.

Fall VII. Hannelore O. 9 Monate. Wegen akuter hochfieberhafter Pharyngitis und Lymphadenitis colli aufgenommen. Während der beiden ersten Krankheitstage Fieber bis 40°. Vom 3. Tage ab Fieberfreiheit. Am 2. Fiebertage Urinbefund: Sed. einzelene Epithelien, keine Leukozyten. *Kultur:* nicht wenige Kol.-Staph. alb.

2 Tage darauf: kein Fieber mehr. Urinsed. o. B. Kultur: zahlreiche Koli, keine Staphylokokken mehr.

Nach weiteren 3 Tagen: *Sed.* zahlreiche Leukozyten, keine Zylinder. Kultur: massenhaft Koli.

Es entwickelte sich eine fieberlose Pyurie, die das Befinden und Gedeihen des Kindes in keiner Weise störte.

Epikrise: Bei Gelegenheit einer akuten hoch fieberhaften Pharyngitis tritt eine Staphylokokkurie auf, an die sich ohne Fieber oder sonstige Beeinträchtigung eine Kolipyurie anschließt.

Ein sehr bemerkenswertes Verhalten konnte in folgendem Fall beobachtet werden.

Fall VIII. Br., weiblich, Frühgeburt. Entwicklung zunächst bei reiner Frauenmilchernährung sehr gut. Urin einige Male bakteriologisch untersucht, ohne krankhaften Befund.

Am 15. 10. erkrankt das Kind plötzlich unter den Erscheinungen einer Intoxikation. Katheterurin: trübe infolge der Suspension von massenhaft Streptokokken. Ausstrich auf der Blutplatte: massenhaft leicht hämolytische Streptokokken, dazwischen auf der ganzen Platte drei bis vier Kol.Koli.

16. 10. Katheterurin fast klar. Sed. einzelne Streptokokkenketten, keine Leukozyten. Kultur ganz bedeutend weniger Streptokokken, auf der Platte 150—200 Kol.Koli.

17. 10. Sed. keine Leukozyten, keine Zylinder, zahlreiche Stäbchen. Kultur: ganz überwiegend Koli, dazwischen Streptokokken.

18. 10. Exitus. Urinkultur: ganz überwiegend Koli, nach den Hämolysehöfen zu schließen etwa 50 Kol.Streptokokken auf der Platte. Also vorwiegend Kolibakteriurie. Präparat des letzten Stuhles: Bifidus (Kümmerformen) und Koli zu gleichen Teilen.

Epikrise: Bei dem Bilde einer Intoxikation (eines mit Frauenmilch ernährten Frühgeborenen!) wird eine massige Streptokokkurie beobachtet, die im Lauf von vier Tagen in eine fast reine Kolibakteriurie übergeht. (Provenienz der Koli aus dem Darme?)

In verschiedenen Zügen verwandt damit ist folgender Fall, der auf die unbekannte Tatsache hinweist, daß anscheinend einfache Rezidive einer Pyurie durch einen ganz anderen Erreger bedingt sein können.

Fall IX. Das zwölf Monate alte Kind (Renate Wr.) wird wegen einer schweren hochfieberhaften Kolipyurie aufgenommen. Im Laufe von 12 Tagen heilt die Pyurie nahezu vollkommen ab, d. h. es bleibt noch eine geringe Vermehrung der Leukozyten im Sediment bestehen. Auf der Gaßnerplatte wachsen keine Koli mehr, jedoch zwei Kol. eines Parakolistammes. Das Fieber ist seit Tagen abgeklungen. Nach 3 Tagen steigt es rasch wieder auf über 40° an, unter gleichzeitig einsetzender Häufung sehr schleimhaltiger Stühle setzt die Pyurie wieder mit aller Macht ein, jedoch finden sich im Urin nur ganz vereinzelte Koli, dafür aber überwiegend sog. Parakoli, die sich kulturell und biologisch ganz anders verhalten. Die Stuhlkultur weist vorwiegend dieselben Parakoli auf.

2. Beginn mit nephritischen Erscheinungen.

Den mit Bakteriurie beginnenden Pyurien steht ein anderer Entstehungsmodus gegenüber, der auch zu einem anderen klinischen Bilde führt. Mehr oder weniger im Zusammenhang mit einer akuten fieberhaften Erkrankung oder einer Ernährungsstörung tritt im Urin ein Befund auf, der, leicht oder stark, den Ausdruck einer Nierenschädigung darstellt: hyaline oder

granulierte Zylinder, Epithelien, Erythrozyten und Leukozyten. Im Gefolge der Intoxikation sind diese Nieren- und Pyurieerscheinungen schon vor über 30 Jahren durch *Czerny* und *Moser* bekannt geworden. Auch seither wurden sie wiederholt gefunden und erwähnt als Stütze für die Theorie der hämatogenen Infektion. Sehr zu beachten sind in diesem Zusammenhang die neuen bakteriologischen Organuntersuchungen *Adams* an Leichen von Säuglingen, die an akuten Ernährungsstörungen gestorben waren. Er fand dort „mit auffälliger Regelmäßigkeit Dyspepsiekoli in allen möglichen Organen“, Leber, Lungen, Gehirn. „Auch die Nieren sind oft infiziert, der Befund in den Mesenterialdrüsen ist besonders häufig. Der bereits während des Lebens erhobene Befund von Dyspepsiekoli im Harn spricht außerordentlich für die intravitale pathogenetische Bedeutung dieser Organinfektionen.“ Selbst bei aller Reserve in der Beurteilung solcher Nierenreizungen, die ja sehr oft fieberhafte Erkrankungen aller Art begleiten, ließ sich der Zusammenhang von Nephritis und Pyurie in zwei Fällen von Intoxikation kaum übersehen.

Fall X. Maud L. 5 Wochen alt. Gewicht 2800 g. Wegen Bronchitis aufgenommen; am 8. Tage an Varizellen erkrankt. Während der Rekonvaleszenz bricht unter hohem Fieber eine schwere Intoxikation aus, bei der das Kind in wenigen Tagen 400 g an Gewicht verliert. Während bisher der Urin stets normal befunden wurde, trat mit der Intoxikation folgender Urinbefund auf: massenhaft granulierte Zylinder, vereinzelte Leukozyten und Epithelien. Dieser Befund wiederholte sich 3 Tage lang. Am 4. Tage: Sed. einzelne Leukozyten, viele runde Epithelien. Kultur: Proteus. Nach weiteren 5 Tagen hatte sich eine starke Pyurie (ohne Zylinder) entwickelt. Von da ab konstant Koli im Urin.

Epikrise: Im Verlauf einer Intoxikation tritt zuerst akut eine starke Zylindrurie auf, die in wenigen Tagen in eine Kolipyurie übergeht. Zuerst wurden einmal einige Kol. Proteus, danach nur noch Koli gezüchtet.

Fall XI. Wilma M. Künstlich ernährtes Kind.

Am 9. 7. aufgenommen wegen ganz frischer Intoxikation. Urin am ersten Tage der Intoxikation: massenhaft granulierte Zylinder, zahlreiche Erythrozyten. Albumen positiv.

13. 7. Sed. Leukozyten nicht pathologisch vermehrt, einige Epithelien. Kultur: massenhaft Koli.

14. 7. Zahlreiche Leukozyten und Stäbchen. Kultur: zahlreiche Koli.

15. 7. War bisher fieberfrei, heute hohes Fieber.

19. 7. Sehr zahlreiche Leukozyten. In der Kultur: zahlreiche Koli; hohes Fieber.

Epikrise: Im Verlaufe einer akuten Intoxikation zuerst rein nephritischer Urinbefund, der in wenigen Tagen in eine schwere Pyurie übergeht.

Eine weitere bei einem 2 Monate alten Säugling (L.) bei Keuchhusten nach verschiedenen sterilen Urinkulturen auftretende Pyurie schwersten Grades wies am ersten Tage ihres Bestehens eine *erhebliche Hämaturie* auf: vereinzelte Leukozyten, zahlreiche Erythrozyten, jedoch keine Zylinder. In der Kultur Parakoli.

Neben den genannten Fällen habe ich einen nephritischen Beginn nie beobachtet ohne einen gleichzeitig fieberhaften Infekt, zweimal bei Bronchopneumonien, zweimal bei Infekten der oberen Luftwege. Bei sämtlichen vier Fällen waren die Urine vorher steril gewesen.

Schiff und seine Mitarbeiter haben ja bekanntlich den Wasserverlust im Verlaufe von Krankheiten als nierenschädigendes und pyurieauslösendes Moment in den Vordergrund gestellt, wenigstens für die Fälle, die nicht mit Abszedierung in den Nieren einhergehen (Abszeßniere). Doch ist diese Annahme mit der klinischen Beobachtung in unseren Fällen nur selten zu vereinbaren. Die Kinder waren bis auf ein einziges schon seit Tagen oder Wochen einer Gewichtskontrolle auf unseren Stationen unterstellt. Dabei stellte es sich heraus, daß der größere Teil keinen oder keinen nennenswerten Gewichtsverlust oder diesen erst im Laufe der fieberhaften Pyurie durchgemacht hat. Eine Ausnahme machen die beiden eben angeführten Intoxikationen und Fall 2. Ebenso kamen Avitaminosen *(Conti)* für unsere Fälle offensichtlich nicht als auslösende Ursache in Frage. Nebenbei gilt dasselbe ja auch für die meisten pyuriekranken Kinder der Privatpraxis, die oft trotz günstigster Pflegebedingungen ohne jede erkennbare auslösende Ursache ihre Pyurie bekommen *(Kleinschmidt, Leitner, Casper).*

Wenn auch die Mehrzahl unserer Pyurien ohne Gewichtsverlust aufgetreten ist, so ist natürlich mit der Möglichkeit zu rechnen, daß erhebliche Störungen im Wasserhaushalt eben doch geeignet sind, Pyurien auszulösen. Bei Intoxikationen, die regelmäßig mit erheblichen Gewichtsstürzen einhergehen, und bei anderen fieberhaften Erkrankungen ist ja das relativ häufige Auftreten von Pyurien, wie schon erwähnt, bekannt.

Fall XII. Schwerer Gewichtssturz und Pyurie bei Infekt. Elli N. 2½ Monate alt. Wegen Keuchhusten aufgenommen, gedieh das Kind zunächst 14 Tage tadellos. Im Anschluß an eine Rhino-Pharyngitis und Pneumonie trat

starkes Erbrechen, verbunden mit schlechter Nahrungsausfnahme und Durchfall auf, so daß das Kind innerhalb einer Woche um 850 g an Gewicht abnahm. Vor der Erkrankung war der Urin wiederholt als steril befunden worden. Am Tage des tiefsten Gewichtssturzes zeigte sich folgender Urinbefund: Eiweiß positiv. Sed. Leukozyten deutlich vermehrt. Kultur: steril. Am nächsten Tage im Sed. Leukozyten noch stärker vermehrt. Kultur: Koli. In den nächsten Tagen wurden konstant Koli gefunden.

Diese Beobachtung entspricht nebenbei derjenigen von *Schönfeld*, der Bakterien erst *nach* den Formelementen im Urin auftreten sah.

Aber die Kompliziertheit des Krankheitsbildes gestattet kein eindeutiges Urteil. Wir finden eine reine Dehydratation in ganz außerordentlichen Graden z. B. beim Pylorospasmus. Pyurie und Pylorospasmus müßten demnach eine sehr häufige Kombination sein, die sich aber in unserem Material nur ein einziges Mal vorfindet. Dagegen fanden wir bei unseren maximal ausgetrockneten Säuglingen mit Pylorospasmus allerdings einen abnormen Urinbefund, genau wie bei den nach den *Schiff*schen Vorschriften auf sehr beschränkte Flüsssigkeitsmengen gesetzten Säuglingen. Der Urinbefund war nicht unähnlich dem bei einer Kolipyurie. Die Kochprobe war schwach positiv. Im Sediment waren manchmal außerordentlich viele granulierte und hyaline Zylinder, andere Male aber auch nur wenige. Die zelligen Elemente waren mehr oder weniger stark vermehrt, dabei fanden sich meist in Überzahl Zellen mit runden Kernen, die sich vor allem bei sehr vorsichtiger Giemsafärbung gut von polymorphkernigen Leukozyten unterscheiden ließen. Man muß diese Zellen wohl für Epithelien der Nierenkanälchen halten. Demnach müßte man den Vorgang in den Nieren eher als einen degenerativen denn als einen entzündlichen ansprechen. Die Sedimentbefunde verschwanden innerhalb 1 bis 2 Wochen. Die Urinkulturen blieben bei diesen Kindern *steril*, oder es wurden nur einzelne wechselnde Bakterienkolonien gefunden. Nur ein einziges Mal züchteten wir 4 Tage hintereinander einige Kolonien Proteus, die dann wieder vollkommen verschwanden.

Bemerkenswerterweise sahen wir dagegen einmal eine Kolipyurie kurze Zeit nach einem Dehydratationsversuch in unmittelbarem Anschluß an einen Infekt der oberen Luftwege entstehen.

Fall XIII. Gerda Zy. 3/4 Jahr. Gesundes Kind. Bisher sehr gutes Gedeihen, glatte Zunahme.

12.—14. 5. Durstversuch. Flüssigkeitsbeschränkung auf weniger als 1/2 der bisherigen Menge. Dabei traten im Urinsediment einige hyaline Zylinder,

zahlreiche Blasen- und Nierenepithelien, auch Leukozyten auf. Urinkultur stets steril.

22. 5. Das Kind hat seinen Gewichtsverlust nun wieder eingeholt, kein abnormer Sedimentbefund mehr. Kultur: steril. Erkrankt unter subfebrilen Temperaturen an Rhinopharyngitis, Bronchitis.

24. 5. Status idem. Trotz des Infektes weiterhin Zunahme.

25. 5. Urin: Sed. 12—15 Leukozyten im Gesichtsfeld und Stäbchen. Kultur: zahlreiche Koli. Weiterhin leichte fieberlose Pyurie, die das Gedeihen nicht hindert.

Unter diesen Umständen erscheint die Gleichstellung von Dehydratationsfolgen an den Nieren mit der Kolipyurie nicht ohne weiteres berechtigt (s. auch *Herbst, Frank*). Jedoch seien es die abnormen Anforderungen bei der Dehydratation oder seien es toxische Stoffwechselprodukte beim Fieber, beide Male werden die Nieren und das Nierenbecken geschädigt und zum locus minoris resistentiae, an dem relativ leicht die Erreger haften. Oder, wie *Reiche* sich ausdrückt, „alles kommt auf eine Herabminderung oder Einbuße der Abwehrfähigkeit der Gewebe heraus".

Zur Frage des Infektionsmodus konnten die wiedergegebenen Fälle so viel beitragen, daß ein bestimmter Teil sicher nicht durch Aszension, eine Reihe aber bestimmt auf dem Blutwege zustande kam. In den Fällen nach den ersten Lebenswochen, wo eine Bakteriurie der Pyurie lange vorausgeht, besteht dieselbe Schwierigkeit in der Beurteilung wie bei den Erwachsenen *(Schottmüller, Reiche)*: Der Weg, auf dem die Bakterien in die Harnwege gelangten, ist nicht mehr nachzuweisen. Gerade die Fälle von Pyurieerkrankung aus voller Gesundheit, für die keine Infektion und keine allgemeine Störung als auslösende Ursache erkannt werden kann, mögen sich oft aus einer latenten Bakteriurie entwickeln. Hier muß die Möglichkeit einer aszendierenden Infektion offengehalten werden.

Unter Umständen ist die Gelegenheit zur aszendierenden Infektion bei Säuglingen besonders leicht gegeben. Es sei an Fälle von Blasen-Mastdarm-Fisteln, Ektopien und anderen Mißbildungen erinnert. *Die Bedeutung der Disposition* ist hier besonders augenfällig, wenn man sieht, wie langsam und zögernd es manchmal dabei zur Pyurieerkrankung kommt. Der experimentellen Erforschung dieser Frage sind natürlich engste Grenzen gesetzt. Doch hielten wir einen Versuch nicht unerlaubt bei einem 2 Monate alten idiotischen Kinde, das wegen Hydrozephalus und Meningomyelozele mit Beinlähmung aufgenommen war. Zudem bestätigte der Verlauf unsere Erwartungen.

Von einer dichten Aufschwemmung frisch gezüchteter (Pyurie-) Koli in physiologischer Kochsalzlösung wurde 1 ccm in die Blase durch den Katheter injiziert. Nach 18 Stunden war eine sehr heftige Pyurie aufgetreten, so daß der Urin dick-trübe war. Jedoch nach 4 Tagen waren im Urinsediment keine Leukozyten mehr zu finden, eine Kolibakteriurie blieb eine Reihe von Wochen bestehen. Trotz der abnorm massigen Infektion war es nur zu einer rasch abklingenden Reaktion gekommen. Doch sieht man an dem Fall, daß eine aszendierende Infektion eine lang dauernde Bakteriurie zur Folge haben kann.

Auf der anderen Seite ist zu bedenken, daß, ***wenigstens im*** *Säuglingsalter,* trotz der Bevorzugung des weiblichen Geschlechts im ganzen, die kürzere Urethra des Mädchens *kein sicherer* Beweis für die Theorie der aufsteigenden Infektion sein kann. Die spätere Prädisposition des weiblichen Geschlechtes zur Pyurie fehlt im *frühen* Säuglingsalter, ja, die Knaben überwiegen an Zahl zu dieser Zeit *(Wieland, Sauer),* in der die Schmutzinfektion ja genau so möglich ist wie später. Die mitgeteilten Beobachtungen an Neugeborenen, ferner der gelegentliche nephritische Beginn der Pyurie weisen ihrerseits auch wieder darauf hin, daß unter verschiedenen Bedingungen tatsächlich auch verschiedene Infektionswege für die Erkrankung in Betracht kommen.

Zusammenfassung.

1. Bei der fortlaufenden Untersuchung der Urine einer beliebig ausgewählten Reihe gesunder und kranker Säuglinge wurden etwa 45% aller Urine als steril befunden. In den nicht sterilen Urinen waren meist nur einzelne Keime einer einzigen Art vorhanden, vorwiegend Kokken, zu einem Drittel Koli, selten andere Keime.

2. Es wurde die Entwicklung von 24 bakteriologisch und mikroskopisch abnormen Harnbefunden beobachtet. Danach lassen sich zwei Hauptgruppen hinsichtlich des Beginns der Pyurie erkennen. In der einen Gruppe geht längere oder kürzere Zeit eine Bakteriurie voraus und kann ohne weiter erkennbare Ursachen (Infekt usw.) in eine Pyurie übergehen. Auffallend häufig findet sich eine Kolibakteriurie bei Frühgeborenen und Neugeborenen, die trotz reiner Frauenmilchernährung eine abnorme Darmbesiedlung durch Koli haben. Angesichts anderer hämatogener Metastasen wird bei verschiedenen dieser Fälle ein hämatogener Infektionsmodus angenommen.

3. Die andere Gruppe von Pyurien wurde eingeleitet durch Erscheinungen von Nierenreizung oder Hämaturie, bei unserem Material jedoch nur im Zusammenhang mit Infekten oder Ernährungsstörungen.

4. In der Regel fand sich von Anfang an ein und derselbe Erreger, meist Koli. Nur einige Male konnte das Auftreten anderer Erreger zu Beginn der Erkrankung mit Übergang in eine Kolipyurie beobachtet werden.

5. Die Sedimentbefunde bei Dehydratation *(Schiff)* werden nicht als der Ausdruck einer echten Pyurie anerkannt, sondern nur als ein Nierensymptom betrachtet, das meist ohne Beteiligung von Bakterien auftritt.

6. Die Beobachtungen sprechen dafür, daß im Säuglingsalter unter gegebenen Umständen der aszendierende wie der deszendierende Infektionsmodus für die Pyuriegenese in Frage kommt. Ein Analogieschluß auf das Kindes- und Erwachsenenalter ist jedoch nicht ohne weiteres möglich.

Literatur.

Adam, Jahrb. f. Kinderh. 1927. Bd. 116. — *Derselbe*, Ärztl. Verein Hamburg. 10. XI. 25. Ref. kl. Wschr. 1926. S. 338. — *Bönninghaus*, Erg. d. Chir. u. Orth. Bd. 19. — *Catel*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 35. H. 2. — *Casper*, Kl. Wschr. 1927. Jahrg. 6. H. 14. — *Czerny-Moser*, Jahrb. f. Kinderh. 1894. — *Conti*, Arch. f. Kinderh. Bd. 76. — *Frank*, Arch. f. Kinderh. Bd. 77. 1926. — *Herbst*, Vereinig. sächs.-thür. Kinderärzte. 13. 5. 26. Dresden. Ref. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 33. — *Kleinschmidt*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 103. 43. — *Derselbe*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 28. 1924. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 94. — *Leitner*, Verh. d. Ges. f. Kinderh. Innsbruck. Diskussion. — *Lasch* und *Presting*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 39. — *Reiche*, Med. Kl. Jahrg. XXII. Nr. 48. — *Sauer*, Neonatal Pyelitis. Journal of the amer. med. ass. 1925. Vol. 85. — *Schiff*, Arch. f. Kinderh. 79. 1926. S. 105. — *Derselbe*, Fortschr. d. Med. Jahrg. 44. H. 31. — *Schiff* und *Bayer*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 108. — *Schönfeld*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 30. — *Schottmüller*, Hamb. med. Überseehefte. 1914. Jahrg. 1. Nr. 2/3. — *Wieland*, Corr.-Blatt für Schweitzer Ärzte. 1918.

V.

Säuglingsgymnastik und -massage im alten Rom.

Von

Dr. ED. JENNY,
Aarau.

Von verschiedener Seite sind in letzter Zeit Massage und Gymnastik im Säuglingsalter empfohlen worden (*Hamburger*, *Jellenigg*, *Schricker* u. a.), zum Teil als Maßnahme zur Kräftigung der Muskulatur des gesunden Säuglings, vor allem in der Massenpflege zur Bekämpfung der Anstaltsschäden, zum Teil als Heilmethode bei Rachitikern, Atrophikern, Asthenikern. Bei dem Anklang, welchen dieses Verfahren fast allgemein gefunden zu haben scheint, mag der Hinweis gewisses Interesse bieten, daß Ähnliches schon vor bald zwei Jahrtausenden im alten Rom durchgeführt wurde.

Soranos Ephesios, der berühmte Frauen- und Kinderarzt in Rom zur Zeit der Kaiser Trajan und Hadrian (Anfang des 2. Jahrhunderts n. Chr.), auf welchen ja zur Hauptsache unsere Kenntnis von der damaligen Kinderpflege zurückgeht, gibt auch eine ausführliche Anleitung zur Massage und Gymnastik des Säuglings. Auf *Soranos* ist in der pädiatrischen Literatur zwar schon mehrfach hingewiesen worden (*Kroner*, *Troitzky*). Da aber die betreffenden Veröffentlichungen schon 30—50 Jahre zurückliegen und in Text und Übersetzung nicht einwandfrei sind, da ferner die 1894 erschienene Übersetzung von *Lüneburg* und *Huber*, so gut sie im allgemeinen ist, in manchen uns interessierenden Einzelheiten ungenau und unvollständig ist, so habe ich es unternommen, die betreffende Partie nochmals selbst unter Zugrundelegung des griechischen Textes von *Ilberg* zu übertragen. Herr Dr. *Cappis*, Professor am hiesigen Gymnasium, hat mich dabei in liebenswürdiger Weise unterstützt, so daß ich hoffe, daß diese Übersetzung nun als wort- und sinngemäß zu betrachten ist. —

II. Buch, Kap. 16. Über Bad und Massage des Säuglings.

Dem Baden ist sodann sorgfältigere Aufmerksamkeit zu schenken, auf daß der Säugling weder anhaltend gebadet, noch

durch Übergießen von zu heißem Wasser verbrüht werde, was die meisten Frauen tun. Dreimal nämlich bei Tag und bei Nacht baden sie ihn und übergießen ihn bis zur Erschöpfung und freuen sich dann, wenn er nach dem Bade ganz abgeschlagen still wird und einschläft. Das ist aber ein ziemlich schädliches Verfahren; denn der Körper wird schlaff, empfindlich, erkältet sich leicht und wird gern ein Opfer jeglicher Schädlichkeit; vor allem werden Kopf und Sinne beeinträchtigt. Deshalb soll man das Kind am Tage baden und niemals nachts, auch nicht zwei- oder dreimal, es sei denn, daß größere Beschmutzung oder durch Ausschläge gereizte Haut es erheischen.

Bad und Massage haben folgendermaßen vor sich zu gehen. Zuerst muß man ein angemessen erwärmtes Gemach auswählen und das Sonnenlicht abhalten. Dann setze sich die Amme nieder, breite über Schenkel und Knie ein grobleinenes Tuch aus, lege das Kind darauf, wickle es aus und salbe es mit lauwarmem Öl. Darauf fasse sie mit der linken Hand das rechte Ärmchen unter der Achsel, so daß die Brust des etwas auf die rechte Seite geneigten Kindes auf dem Unterarm ruht; dann gieße sie mit der Rechten dem Kinde warmes Wasser über von einer Temperatur, welche vom *Kinde* angenehm empfunden wird; denn was *uns* wohltemperiert erscheint, empfindet das Kind wegen seiner außerordentlichen Zartheit eben noch heißer. Sowie das erste Wasser kalt geworden ist, muß wieder warmes zugegossen werden bis zur richtigen Temperatur. Das Übergießen ist fortzusetzen, bis der Körper schön rosig und gleichmäßig warm geworden ist. Dann wird das Kind umgedreht, und in Rückenlage sollen nun Schenkel, Gesäß, Halsgegend und Achselhöhlen gewaschen und gereinigt werden, denn an diesen Stellen haftet der Schmutz besonders. Dann bleibt noch übrig, mit dem in reines Wasser oder Öl getauchten Zeigefinger den im Munde befindlichen Speichel fortzuschaffen, Zunge, Zahnfleisch und Mundwinkel sanft zu streichen und den Unterleib leicht zu drücken, um Urinentleerung zu erzielen. Nach einigen Tagen gewöhne man das Kind nach dem warmen Bad an eine Waschung mit milchlauem Wasser zur Vorbereitung für das kalte Baden, wodurch es vor Erkältungen bewahrt bleibt.

Nach dem Bade soll das Kind an den Knöcheln gefaßt werden, indem man den Kopf nach unten hängen läßt, damit die Wirbelknochen Abstand nehmen und das Rückgrat schön biegsam wird und die Bänder entfaltet werden. Dann wird das Kind sanft auf den Schoß der Pflegerin niedergelegt und mit dem

vorher untergelegten leinenen Tuch umhüllt und abgerieben. Nach reichlicher Salbung wird nun jeder Körperteil gemäß seiner Gestalt massiert, so daß noch ungeformte Partien allmählich die ihrer Natur entsprechende Form erlangen. Und nun beginne die Amme die Massage in der Weise, daß sie bald das Handgelenk fassend mit der gestreckten rechten Hand von der linken Gesäßbacke aus schräg über die Wirbelsäule streicht, bald den rechten Knöchel ergreifend vom linken Schulterblatt zurück zum rechten Schenkel massiert. Dann soll sie die Glieder über den Rücken zurückbeugen, so daß die rechte Fußspitze der linken Hand und die linke Fußspitze der rechten Hand genähert werden. Auf diese Weise werden die Bänder der Gelenke geschmeidig gemacht, diese selbst werden alle durch die mannigfaltigen Manipulationen beweglicher, und wenn etwas Zähes sich in den Gelenken des kleinen Wesens angesammelt haben sollte, so wird es herausgedrückt.

Wurden so mit den einzelnen Gliedern Geschmeidigkeitsübungen durchgeführt, so soll die Amme nun beide Beine zusammen mit einer Hand fassen, sie strecken und mit der anderen Hand der Länge nach massieren. Ferner soll sie in lokaler Behandlung durch Auflegen der flachen Hand die Kniekehlen abflachen, die Knöchel gegeneinander pressen und schön in Form bringen, und durch Massage von den Fersen an aufwärts vorstehende Stellen zurückdrücken und, was abgewichen, gerade richten. Dann soll sie die Glieder beugen, indem sie die Fersen dem Steiß nähert, darauf die Wirbelsäule glätten, indem sie mit den flachen Händen sowohl in geradem Streichen als kreisförmig massiert. Dann wird vom Hals zum Sakrum der Rücken schön hohl gemacht, indem sie mit dem Mittelfinger von der Gesäßspalte zum Nacken unter Druck massiert, damit die Wirbelsäule schön gebildet und in ihren Verbindungen gelenkig wird. Nach alledem werde durch Druck mit Mittel- und Zeigefinger die Steißgegend schön hohl geformt und durch Applikation der geschlossenen Hand die Partie über dem letzten Wirbel mählich zurückgedrängt, um die Entstehung einer Lordose zu verhindern; und ebenso verfahre man im oberen und mittleren Teil des Rückens, um Buckelbildung und andere Anomalien zu verhüten.

Hierauf soll sie den Kopf zuerst mit beiden Händen rundherum massieren; dann soll sie ihn formen, indem bald die eine Hand im Nacken, die andere gegenüber auf der Stirn, bald die eine am Scheitel und die andere am Kinn aufgelegt wird. Dem

Schädel soll sie recht schöne Form geben, damit er weder länglich noch zugespitzt werde. Schließlich wird der Kopf erhoben, bewegt und gestreckt, damit die Sehnen geübt und die Wirbel gelenkig werden, weil ja das Kind aus eigener Kraft nicht imstande ist, diese Körperteile zu bewegen.

Nach diesen Pflegemaßnahmen soll sie das Kind umdrehen und es auf der Vorderseite salben. Während gewisser Zeit tropfe sie Saft in die Augen; aber nicht etwa täglich, weil dadurch bei einigen Kindern Augenentzündungen mit Gewebsgeschwüren entstanden sind. Darauf massiere sie von neuem, und zwar jeden Arm von der Schulter zur ausgestreckten Hand. Dann soll sie die Arme über der Brust kreuzen, indem sie sie über die Rippen führt und diese, wie bei einer Umarmung, mit einiger Anspannung umschlingen läßt. Darauf massiere sie Bauch und Brust, nachher die Beine, zuerst einzeln, dann beide zusammen. Hiernach bewege sie die Kniescheiben tüchtig, damit nicht wegen Nichtgebrauch die Verbindung der Glieder schwer beweglich werde; auch drücke sie die Knie bei aneinandergelegten Beinen mit der der Länge nach flach aufgelegten Hand platt, um ihnen schöne Form zu geben.

Mit beiden Daumen reibe sie nun die Augen und forme die Nase, indem sie die Stumpfnase aufrichtet und die Bogennase zurechtdrückt; bei diesen Habichtsnasigen soll sie jedoch nicht die Erhöhung zurückhalten, sondern das Herabhängen der Nasenspitze durch Emporziehen der Nasenflügel zu bessern suchen.

Wenn aber ein Knabe eine anscheinend zu kurze Vorhaut hat, so soll man sie sanft vorziehen und mit Wolle festhalten. Indem man sie wenig, aber dauernd herauszieht, gibt sie leicht nach und erhält die natürliche Länge; sie bedeckt die Eichel und gewöhnt sich, die naturgemäße Form beizubehalten. Dann hebe man den Hodensack aus den zusammenliegenden Schenkeln heraus, gebe ihm die rechte Form, unterlege ihn mit Wolle, damit er von den Schenkeln nicht gedrückt wird und lege ihn so nieder.

Nach dieser Körperformung soll die Amme das Kind mit wenig Öl einfetten und dann einwickeln. Zu starkes Salben kältet nämlich und läßt die durchnäßten Windeln nicht festsitzen, und in den rutschenden und verdrehten Wickelbändern verwickeln sich die Glieder. Manchmal ist es nützlich, den Körper vor dem Wickeln mit tyrrhenischem Wachs statt mit Öl zu salben, denn dieses macht den Körper in seinem ganzen Um-

16*

fang geschmeidig und warm; ferner ernährt es die Haut und macht sie schön weiß. Nach dem Baden soll die Amme Ohren und Nase des Säuglings aussaugen, damit nicht zurückbleibendes Wasser die noch zarten Körperöffnungen schädigt." —

Soranos gibt also hier genaueste Anleitung, wie die Säuglingspflegerin von den ersten Tagen an systematische Körperpflege und -massage durchzuführen hat. Auch gymnastische Übungen werden angeführt, von welchen besonders das Emporheben an den Beinen interessiert, weil die gleiche Übung neuerdings von *Jellenigg* wieder empfohlen worden ist. Zwar war das Säuglingsturnen damals mehr passive Gelenkigkeitsübung, während heutzutage auf die aktive Mitarbeit des Kindes der Hauptwert gelegt wird. Doch wird jene Gymnastik verbunden mit der systematischen, die Muskeltätigkeit anregenden Massage gerade damals von besonderem Werte gewesen sein, wurden doch die Kinder bis zum zweiten oder dritten Monat mit gestreckten Gliedern fest eingewickelt, so daß sie sich nicht rühren konnten. Die durch solche Immobilisierung unzweifelhaft erfolgte Schädigung des Kindes wird aber wohl durch eine dergestalt intensive Körperpflege ausgeglichen worden sein. Diese Art der Einwicklung bezweckte, wie *Soranos* an anderer Stelle mitteilt, den Körper zu festigen und die zarten Glieder vor Verrenkungen zu schützen. Also auch dieser uns heute unverständlichen Methode lag das gleiche Bestreben zugrunde, welches den Leitgedanken im oben wiedergegebenen Kapitel bildet: den kindlichen Körper in allen Teilen von Anfang an dem damaligen Schönheitsideal möglichst nahezubringen.

Literatur.

Hamburger, F., M. med. Wschr. *73*. 1156. 1926. — *Jellenigg*, M. med. Wschr. *70*. 268. 1923. — *Ilberg*, Sorani gynaeciorum libri IV etc. — Corpus medic. graec. Bd. IV. Lipsiae 1927. — *Kroner*, Jahrb. f. Kinderh. N. F. *10* und *11*. — *Lüneburg* und *Huber*, Die Gynäkologie des Soranus von Ephesus. München 1894. — *Neumann-Neurode*, Säuglingsgymnastik. — *Schricker*, Fortschr. d. Med. *37*. Nr. 20. — *Troitzky*, Arch. f. Kinderh. *17*. 95. — *Wiese*, Sammelreferat Zentralbl. f. Kinderh. *20*. 561. 1927.

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde.

Budapest, 12.—15. September 1927.

(Schluß.)

24. *Sperling* (Essen): **Pathologische Magentypen im späteren Kindesalter.**

Am häufigsten wird angetroffen die Hypotonie mit verzögerter Entleerung und Korbflaschenform des Magens im frontalen Strahlengang. Ein zweiter seltener Typus ist die Gastroptose mit Motilitäts- und Sekretionsstörungen. Der Magen des nervösen Polyphagen entfaltet sich bei der Röntgenuntersuchung sofort wie ein schlaffer Sack und entleert sich stürmisch, so daß das Duodenum dauernd voll erscheint. Hypertonie des Magens ist selten. In einem mit Hypersekretion und Hyperperistaltik verbundenen Falle wurde ein Reizmagen angenommen. Eine Baryumtüpfelung der Magenzone noch nach 8 Stunden spricht für chronische Gastritis.

Aussprache.

Frick (Magdeburg): Nach *Kerley* und *Le Wald* soll zum Bild des azetonämischen Erbrechens die Ptose gehören. Nach eigener Erfahrung besteht eine solche nur im Anfall, sonst nicht. Bei derselben Krankheit sieht man einen Reizmagen im Ablauf.

25. *Helmreich* (Wien): **Das lokale Blutbild.**

Die morphologische Blutzusammensetzung an Ort und Stelle eines entzündlichen Prozesses der Haut wird als lokales Blutbild bezeichnet. Sie ergibt übereinstimmend mit der *Schilling*schen Phasenlehre zuerst durch einige Tage Polynukleose, danach eine Lymphozytose. Das lokale Blutbild einer Pirquetpapel, d. h. einer auf die Haut projizierten perifokalen Entzündung, ergibt dagegen von Anfang an eine Vermehrung der Lymphozyten. Dasselbe zeigt sich bei der Impfpapel der zweiten Impfung, während die Impfpapel der ersten Impfung sich umgekehrt verhält. Die sofortige Lymphozytose in der Tuberkulinreaktion ist der Ausdruck der sofortigen Reaktion des allergischen Organismus.

Aussprache.

Mayerhofer (Zagreb) weist auf die Wichtigkeit der Untersuchung des lokalen Blutbildes, besonders bei allen Reaktionsexanthemen, bei Urtikaria und bei verschiedenen allergischen Manifestationen hin.

26. *Frank* (Prag): **Studien über die Frühgeburtenanämie.**

Die vitalfärbbaren Erythrozyten steigen von 1—9‰, beim Neugeborenen bis auf 1—18‰ jenseits der Neugeborenenperiode. Mit dem Beginn der Anämie des Frühgeborenen kommt es zu gesteigerter Ausschwemmungstätigkeit des Knochenmarks, die nach vorübergehendem Nachlassen wieder zunimmt. Trotzdem vermag das Knochenmark nicht den normalen Blutstand zu erhalten. Es ist also eine Insuffizienz der Knochenmarkstätigkeit als Grund der Frühgeburtenanämie anzusehen. Ob dabei eine primäre Schwäche mitspielt oder ein Nichtmitkommen mit dem raschen Massenwachstum des gesamten Körpers, ist unentschieden. Manche Eisenpräparate vermögen bisweilen in gewissen Grenzen die Ausschwemmungstätigkeit des Knochenmarks zu steigern.

Aussprache.

Stransky (Wien): In den ersten Lebenswochen sinkt die Zahl der vitalfärbbaren roten Blutkörperchen. Eine Therapie der Frühgeburten-

anämie ist meist erfolglos und ohne Einfluß auf die Zahl der vitalgefärbten Zellen.

27. *Monrad* (Kopenhagen): **Die angeborene Pylorusstenose.**

Bericht über 228 Fälle. Verhältnis von Knaben zu Mädchen 3,5 : 1. Brustkinder zu Flaschenkindern 2 : 1. Beginn in über der Hälfte der Fälle in der 3. bis 4. Lebenswoche. Primär ist die angeborene Hypertrophie der Pylorusmuskulatur, zu der passagäre Spasmen hinzutreten. Sterblichkeit, abgesehen von den bei der Einlieferung hoffnungslosen, 4,4 %. Behandlung nur intern: Häufige kleine Mahlzeiten, tägliche Magenspülungen. Von Breinahrung, Nährklysmen, Duodenalsonden ist Verfasser bald wieder abgekommen. Medikamente wurden nur selten angewandt.

Aussprache.

Mayerhofer (Zagreb) tritt für die Anwendung des Papaverins ein.

Fischl (Prag) lehnt die operative Behandlung ab, hat auch von Papaverin weder Nutzen noch Schaden gesehen.

Bossert (Essen) verwendet die Duodenalsonde in geeigneten Fällen.

Nobel (Wien): In den letzten 2 Jahren im Gegensatz zu früher sind unsere Erfolge mit der *Rammstedt*schen Operation ausgezeichnet. Ausschlaggebend dafür ist die Operationstechnik.

Hamburger (Berlin) empfiehlt nach *Lindberg* alkoholische Atropinlösung, die der wässerigen überlegen ist.

Langer (Prag) verwendet mit Erfolg durch Soda neutralisierten erbrochenen Mageninhalt als Nährklysma.

Schelble (Bremen) hält die chirurgische Behandlung für überhaupt entbehrlich.

28. *Schiff* (Berlin): **Über den augenblicklichen Stand der Blutgruppenfrage** (Referat).

Die klinisch wichtigste Anwendungsmöglichkeit der Blutgruppeneinteilung ist die serologische Vorprobe zur Auswahl geeigneter Blutspender bei Transfusionen. Todesfälle aus serologischer Unverträglichkeit lassen sich bei einwandfreier Technik mit fast völliger Sicherheit vermeiden. Die Schwierigkeit der an sich einfachen Untersuchung darf jedoch, wie die Nachprüfung bei bestimmten Transfusionsunfällen erwiesen hat, nicht unterschätzt werden. Neben der Gruppenbestimmung nach *Landsteiner* empfiehlt sich als Ergänzung die direkte Probe zwischen Spendererythrozyten und Empfängerserum. Die Verwendung von Universalspendern ist gegenüber der von gruppengleichen Spendern möglichst einzuschränken, besonders dann, wenn ein Patient schon früher Transfusionen erhalten hat, weil dann Antikörper gegen Individualsubstanzen, bzw. gegen andere als die typischen Gruppensubstanzen A und B gebildet sein könnten. — Die Heranziehung der Blutgruppenvererbung zur Aufklärung der Abstammung eines Kindes ist wissenschaftlich gut fundiert und praktisch verwertbar. Die Grundlage der Anwendung bildet die Erbformel von *Bernstein*. Erzielbar ist vor allem die Ausschließung einer zu unrecht als Vater verdächtigten Person.

Untersuchungen über Beziehungen der Blutgruppen zur Pathologie haben noch keine verwertbaren Resultate ergeben (Dispositionen für Diphtherie, Syphilis, Eklampsie, Tumoren).



Für die Anthropologie ist das Studium der regionären Verschiedenheiten der Blutgruppenverteilung von großer Bedeutung geworden.

Aussprache.

Popoviciu (Cluj) hat in über 15000 Fällen Blutgruppenbestimmungen geführt und rassenmäßige Unterschiede zwischen Deutschen (Sachsen), Rumänen und Ungarn festgestellt. Es sind aber die verschiedenen Nationalitäten, wenn sie in derselben Gegend wohnen, nicht immer so bedeutend verschieden. Die Völker- und Nationenfrage ist eben keine ausschließliche Rassenfrage.

Opitz (Berlin) verlangt vor der Transfusion neben der Blutgruppenbestimmung noch den biologischen Vorversuch.

Lehndorff (Wien) unterstützt den Standpunkt von *Opitz* und verlangt für die Bestimmung der Blutgruppe einen erfahrenen Hämatologen. Zu alter Hämotest darf nicht verwandt werden.

Langer (Prag) weist auf seine vor 24 Jahren erschienenen Studien über die Isoagglutination hin.

29. *Burghard* und *Paffrath* (Charlottenburg): **Der Glykogengehalt der Leber bei tödlichen Erkrankungen im Kindesalter.**

Untersuchungen an 44 Kinderleichen. Der Glykogengehalt im Augenblick des Todes wurde indirekt aus dem Gesamtkohlehydratgehalt unter Vermeidung des postmortalen Glykogenverlustes bestimmt und fand sich fast immer ziemlich gleichstark herabgesetzt. Nur in $1/3$ der Fälle betrugen die Glykogenwerte noch über 1% und in $1/9$ über 2%. Von vielen an Pneumonie gestorbenen Kindern hatten nur zwei einen Glykogengehalt über 2%. Zwei Fälle von Intoxikation hatten keinen besonders geringen Glykogengehalt. Bei plötzlichem Tod fanden sich noch reichlich Kohlehydratreserven, nach langdauernder Atemnot oder Krämpfen dagegen zeigte sich eine Erschöpfung des Leberglykogens. Der Glykogenabbau ist also überwiegend der Agone, weniger der Grundkrankheit zuzuschreiben.

Aussprache.

Rosenbaum (Leipzig) wundert sich über den verhältnismäßig geringen Glykogenverlust bei Intoxikation, vielleicht liegt der Grund in der Therapie.

Schiff (Berlin) hat als erster den Glykogenschwund aus der Leber bei Exsikkosen nachgewiesen. Bei der Toxikose findet man oft Fettleber, die Glykogenschwund zur Voraussetzung hat. Dieser läßt sich therapeutisch oft verhüten, aber weder durch Zucker noch Insulin wieder gutmachen, wenn er einmal eingetreten ist.

Stolte (Breslau): Beim wasserverarmten Diabetiker vermögen auch hohe Insulingaben mit Wasser die Hyperglykämie, die Azidoseatmung und die Somnolenz nicht zu heben. Bei Zugabe von 10 g Kochsalz tritt der Erfolg alsbald ein.

Gottstein (Freiburg): Retention des Zuckers hängt ab von der sofort verfügbaren Wassermenge; Glykogenverarmung und hypoglykämischer Symptomenkomplex werden nicht allein vom Zuckerangebot bedingt.

Mautner (Wien): Bei Anwendung von Insulin und Beurteilung der Resultate muß man zwischen der direkten Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel und der Resorptionssteigerung durch die Hypoglykämie unterscheiden, die auch den Wasserbestand des Körpers beeinflußt. Je nach der

angestrebten Wirkung ist Insulin gleichzeitig mit oder ohne Zucker zu verabreichen.

v. Szontagh (Debreczen) weist auf die schwere anatomische Veränderung der Leber bei den Sektionen hin in vielen sonst befundlosen Fällen von Toxikose.

30. *Fischl, Epstein* und *Breinl* (Prag): **Experimentelle Untersuchungen zur Erforschung der kongenitalen Syphilis.**

Sämtliche Versuche, Syphilis auf Kaninchen- und Meerschweinchennachwuchs zu übertragen, um auf diesem Wege die Vererbungsgesetze der kongenitalen Syphilis aufzuklären, sind fehlgeschlagen. Versucht wurde folgendes:

1. Genitalinfektion des Muttertieres.
2. Paarung intratestal infizierter Böcke mit vaginal infizierten Weibchen.
3. Infektion der vorderen Augenkammer.
4. Paarung intratestal infizierter Böcke mit gesunden Weibchen.
5. Infektion der Weibchen auf dem Blutwege.
6. Einbringung von Spirochäten in den Uterus vor der Befruchtung.

31. *Kundratitz* (Wien): **Die Malariatherapie der Lues congenita und besondere dabei erhobene Befunde.**

Die Indikationsstellung für die Malariabehandlung der Lues congenita ist folgende:

1. Erkrankung des Zentralnervensystems;
2. hartnäckige positive Liquorbefunde auch ohne klinische Symptome;
3. durch spezifische Behandlung unbeeinflußbarer Spätformen:
4. klinisch symptomlose Fälle mit unbeeinflußbarer pathologischer Blutreaktion, da in solchen Fällen Spirochäten im Blut nachweisbar sind.

Der Spirochätennachweis im Blut gelang von 7 Fällen 3mal während der letzten Anfälle einer Malariakur. Darin ist ein Hinweis auf die Wirkungsweise der Malariabehandlung bei den verschiedenen Formen der Lues gegeben. Durch die Einwirkung der Plasmodien kommt es zu einer Umstimmung des Organismus, zu Herdreaktionen mit vermehrter Transsudation, Lösung der Gewebsverankerung der Spirochäten und deren Ausschwemmung in die Blutbahn. Die durch die Malaria hervorgerufene allgemeine Steigerung der gesamten Abwehrkräfte und die gleich nach der Malaria einsetzenden spezifischen Chemotherapeutika vernichten die ihnen nun zugänglich gemachten Spirochäten.

32. *Hescheles* (Lemberg): **Impfmalaria-Behandlung der Kongenitallues.**

Bericht über Erfahrungen mit 11 Fällen von angeborener Spätlues mit Malaria-Salvarsan-Kur: von 5 liquorpositiven Fällen wurden 2 negativ. 2 andere gebessert, der Blut-Meinicke wurde im ganzen nur 1mal negativ. Indiziert für die Impfmalaria sind liquorpositive Spätfälle der kongenitalen Lues; die besten Heilungsaussichten bietet das Kleinkindesalter. Eine Kontraindikation bedeutet das Bestehen einer floriden Ceratitis parench. Die wirksamste Behandlungsart scheint eine der Impfmalaria vorgehende und nachfolgende Salvarsan-Injektionskur zu sein.

33. *Weiß* (Prag): **Die Beteiligung der Konjunktiven bei der kongenitalen Frühsyphilis.**

Bei 17 von 43 manifest luetischen Säuglingen gelang der Spirochäten-



nachweis im Konjunktivalsekret. Er ist zu erbringen, wenn mindestens eine, am günstigsten drei Wochen seit dem Beginn klinischer Symptome verflossen sind. Neugeborene und Rezidivfälle haben negativen Befund. Die Konjunktiva selbst kann unverändert, aber auch sulzig geschwollen sein. Voraussetzung für den Spirochätenbefund ist die diffuse Infiltration besonders der Wangen- und Lidhaut. Die Konjunktiva zeigt bisweilen der Hautinfiltration analoge Zellwucherungen, aus denen die Spirochäten in das Sekret übergehen dürften.

Aussprache zu 30—33.

Hamburger (Berlin) weist auf einen Fall hin, bei dem auf Grund der Familienanamnese und einer harten Vergrößerung aller palpablen Lymphknoten, der Kubital- und Inguinaldrüsen, nicht aber aus dem Blut, beim Kaninchen Spirochäten durch intratestale Verimpfung gezüchtet werden konnten. Gegen die prophylaktische Malariaimpfung aller kongenital infizierten Kinder bestehen Bedenken, und vielleicht ist die Überimpfung der Malaria mit Paralytikerblut bei kongenitaler Syphilis nicht unbedenklich.

Bossert (Essen) hat bei 3 Kindern, 1 mit Tabes und 2 mit Paralyse, von der Malariabehandlung keinen Nutzen gesehen.

Rosenstern (Berlin) hat durch Rekurrensbehandlung bei 4 Fällen schwerer Nervenerkrankung auf syphilitischer Basis 2mal keinen Erfolg 2mal zwar promptes Verschwinden epileptiformer Anfälle gesehen, darüber hinaus aber keine Besserung. Bei einem Fall mit unbeeinflußbar positivem Liquorbefund wurde dieser durch Rekurrens und Neosalvarsan negativ.

Erich Müller (Berlin) freut sich über die Bestätigung seines Standpunktes durch *Kundratitz*, daß die angeborene Syphilis so lange behandelt werden muß, bis die Seroreaktionen dauernd negativ bleiben. Bei 5 geistig minderwertigen luetischen Kindern hat er eine Besserung des Intellekts durch die Malariabehandlung nicht gesehen.

v. Groer (Lemberg): Wenn auch die Erfolge von *Hescheles* bei weitem nicht so günstig sind wie die von *Kundratitz*, verdient die Methode weiter ausgebaut zu werden.

Hochsinger (Wien) vermutet, daß bei der Syphilis latens granulöse Wuchsformen der Spirochäten vorhanden sind, die erst durch innere oder äußere Reizung zu Vollspirochäten auswachsen. In den Bindehautsack gelangen die Spirochäten von der Nase aus. Vielleicht gelänge die Syphilisübertragung auf das Tier besser durch Übertragung von nativem menschlichen Material.

Leiner (Wien) verlangt für die Behandlung der Kinderhirnlues dieselben Vorschriften wie beim Erwachsenen. Die Hauptsache ist frühzeitiges Eingreifen.

Fischl (Prag) hat gegen die Malariabehandlung beim Kind, wo im Gegensatz zum erwachsenen Paralytiker viel verdorben werden kann, noch Bedenken.

34. *Uffenheimer* (Magdeburg): **Anfallbereitschaft und Eosinophilie.**

Auch beim allergischen Menschen schwankt die Eosinophilie des Blutes unter dem Einfluß äußerer Einwirkungen (Fieber, Hunger, Medikamente) beständig. Auf der Höhe einer Erkrankung ist die Eosinophilie meist verhältnismäßig niedrig, steigt an bei der Besserung, erniedrigt sich wieder bei Verschlechterung. Hypereosinophilie bedeutet nicht Vorliegen

einer konstitutionellen Erkrankung. Eine eosinophile Diathese gibt es nicht, sondern die Hypereosinophilie tritt sekundär auf infolge des Eindringens gewisser Körper in den Organismus. Damit wird dem *Pfaundler*schen Begriff der Krankheitsbereitschaft der neue Begriff der Anfallbereitschaft entgegengesetzt, der sagen soll, daß im vorher gesunden Organismus durch besondere Vorgänge die Möglichkeit zur schnellen Reaktion einzelner Organsysteme auf exogene Schädigungen entstanden ist. Auf die äußere Veranlassung des betreffenden Leidens und hinweg von der alleinigen Betrachtung der Konstitution soll die Aufmerksamkeit des Arztes gelenkt werden. Wo immer wieder normale Eosinophilenwerte gefunden werden, ist das Vorhandensein eines allergischen Prozesses unwahrscheinlich. Ein Zurückgehen der Eosinophilen aber kann eine negative Phase im Verhalten der Eosinophilie infolge starker Krankheitsausprägung bedeuten; eine Hypereosinophilie im Beginn einer Krankheit bei einem nicht schwer geschädigten Kind, die nach der klinischen Gesundung von einem endgültigen Rückgang auf normale Werte gefolgt wird, läßt auf ein Abklingen der Anfallbereitschaft schließen. Eine Allergie kann multipel sein. Wenn ein Kind durch Hypereosinophilie als Allergiker stigmatisiert ist, ist man zur Voricht veranlaßt z. B. bei Salvarsankuren. Der allergische Zustand entsteht nach der Geburt. Die Allergene dringen ein durch die anatomisch oder funktionell geschädigte Haut oder Schleimhaut. Aus diesem Grunde ist sorgfältige Hautpflege beim Säugling und Kind dringend zu fordern. Untersuchungen über die Möglichkeit, einen allergischen Zustand zu desensibilisieren, sind im Gange.

35. *Mommsen* (Frankfurt a. M.): **Über gesetzmäßige Veränderung der neutrophilen Granula im Verlauf akuter Infektionskrankheiten.**

Mit einer besonderen Methode, die gepufferte Farblösungen verwendet, kann man pathologisch veränderte „toxische" Granula von normalen objektiv abgrenzen. Wenn man bei Infektionskrankheiten Auftreten und Verschwinden der Zellen mit pathologischer Variation verfolgt und registriert, so sieht man, daß das Maximum sich erst im Verlauf der Krankheit einstellt. Die einzelnen Krankheiten haben typische Kurvenverläufe. Der Kurvengipfel des Scharlachs, der um den 7. Krankheitstag liegt, wird durch Heilserumbehandlung verschoben. Tödlich ausgehende Fälle haben manchmal kurz vor dem Tod einen Absturz der Zellen mit typischen Granula. Mit dem Anstieg dieser Zellen ist eine Senkung der absoluten Neutrophilenzahlen verbunden. Der Verlauf der Verschiebungsindexkurve ist abhängig von der Kurve der pathologisch Granulierten.

36. *Stettner* (Erlangen): **Zur Kenntnis der zellulären Infektabwehr.**

Die Befunde *Moellendorfs* von der umfangreichen Zellneubildung am Krankheitsherde beeinflussen die Deutung des Blutbildes; denn man muß damit rechnen, daß neben den aus den spezifischen Bildungsstätten stammenden Blutzellen auch zahlreiche neugebildete Zellen vom Krankheitsherde ins Blut gelangen. Die Dissonanz des Blutbildes *nach* der pneumonischen Krise, die darin besteht, daß neben vielen Segmentkernigen unreife Jugendformen auftauchen, und der Zeitpunkt des Auftretens von Degenerations- *und* Zerfallsformen lassen sich in diesem Sinne verwerten. Die qualitative Veränderung der neutrophilen Reihe beim Infekt ist aus den Untersuchungen *Arneths* u. a. genügend bekannt, Monozyten und Lymphozyten erfahren aber auch charakteristische qualitative Verände-

rungen. Nach bestimmten Kriterien (Arch. f. Kinderheilk. 78. Bd. S. 193) werden die Einkernformen in je drei Gruppen eingeteilt. Beim Infekt kommt es bei diesen Zellen gleichfalls zu einer Linksverschiebung. Bei einem Fall von sogenannter Monozytenangina war diese Erscheinung für die *Monozyten* besonders deutlich. Die lymphatische Reaktion ist zweiphasig, indem die den Infekt begleitende, meist lymphopenische Linksverschiebung von einer plötzlichen Rechtsverschiebung (lymphatische Krise) abgelöst wird, der sich nunmehr die zweite Linksverschiebung jetzt mit Lymphozytenvermehrung (lymphatische Heilphase *Schilling*) anschließt. Die lymphatische Krise ist unspezifisch und kommt im Laufe der verschiedensten Infekte vor.

37. *Johan* (Budapest): **Neuere Bestrebungen auf dem Gebiete der Prophylaxe und Therapie des Scharlachs.**

Die gemeinsam mit *Kanyó* von *Johan* veröffentlichten Arbeiten bestätigen die *Dick*sche Scharlachtheorie insofern, als hämolytische Streptokokken im Beginn der Krankheit in 100% der Fälle meist in großen Mengen gefunden wurden. Diese Streptokokken sind aber nicht der spezifische Scharlacherreger. Ob eine Infektion mit diesen Streptokokken Scharlach, eine andere Krankheit oder gar keine Erkrankung zur Folge hat, ist abhängig von der Disposition des Individuums. Die spezifische Scharlachprophylaxe wurde in Ungarn teils nach *Gabritschewsky* von *Vaß*, teils nach *Dick* von *Johan* auf breiter Basis geübt. Es zeigte sich, daß mit der *Gabritschewsky*schen Vakzine sich ebensogut eine antitoxische Immunität erzielen läßt wie mit den Toxinlösungen. Der Vorteil der *Dick*schen Methode ist der, daß sie die individuelle Disposition in Betracht zieht. Der größte Fortschritt der spezifischen Therapie ist die Möglichkeit, den therapeutischen Wert eines Serums zu bestimmen; er entspricht dem in Scharlachantitoxineinheiten (S. A. E.) bestimmten Serumwert. In der Wertbestimmung des Serums weicht *Johan* insofern von der *Dick*schen Vorschrift ab, als er die Menge Antitoxin einsetzt, die imstande ist, die Größe einer Dickreaktion auf die Hälfte zu verringern. Die Einheit ist diejenige Antitoxinmenge, die 1000 H.P.D. neutralisiert. 1000 H.P.D. genügen bereits, um bei empfänglichen Kindern Scharlachexantheme auszulösen, und bei Bemessung der therapeutischen Dosen bleibt man in der Nähe der für Diphtherieseren üblichen Zahlen. Die Serotherapie ist eine wertvolle Waffe, wenn sie in den ersten Krankheitstagen und mit genügenden Dosen (mittelschwere Fälle mindestens 4000 S.A.E.) durchgeführt wird. Intravenöse Injektion ist wertvoller als intramuskuläre. Rekonvaleszentenserum ist für die Fälle zu reservieren, denen früher schon Pferdeserum verabreicht wurde.

38. *v. Groer* (Lemberg): **Experimentelles zur Dickschen Scharlachtheorie mit besonderer Berücksichtigung der angeblich antitoxischen Scharlachserumwirkung.**

Das Dickgift ist kein primärtoxisches Ektotoxin wie das Diphtheriegift. Das Dicktest besitzt alle Charaktere einer allergischen Reaktion. Das Dickgift verhält sich im pharmakodynamischen Versuch gleich dem Tuberkulin (Hemmung durch Adrenalin, Verstärkung durch Koffein). Zwischen einer echten *Dick*schen Reaktion und einer sogenannten Pseudoreaktion besteht kein prinzipieller Unterschied. Stundenlang erhitztes Dickgift wird von Dickserum neutralisiert. Dickgift verschiedener Her-



kunft gibt verschiedene Resultate nicht wegen einer Vielheit des Giftes. sondern wegen verschiedenen Giftgehaltes. Die Wirkung des Scharlachserums wurde in vitro (Neutralisierung im Mischversuch) und in vivo (klassische *Schick*sche Heilversuche) untersucht. Menschliche Sera können das Dickgift neutralisieren, verstärken oder unbeeinflußt lassen. Neutralisierende Sera finden sich am häufigsten bei Dick-negativen Individuen. Es gibt aber auch Dick-positive Menschen, deren Serum das Dickgift neutralisiert und umgekehrt. Da die Neutralisierung des Dickgiftes häufig so verläuft, daß die zuerst negative Reaktion später, eventuell erst nach einigen Tagen, dennoch deutlich positiv wird, kann eine echte Antitoxinwirkung nicht vorliegen. Auch das Ergebnis der auf Dickreaktionen und Dickserum übertragenen *Schick*schen Heilversuche zeigt, daß es sich nicht um eine echte Antitoxinwirkung handeln kann, sondern wahrscheinlich um eine potenzierte entzündungshemmende, also ergotrope Wirkung. Das Dicksche Antitoxin ist also eine den sogenannten *Löwenstein*schen Antikutinen nahestehende Serumfunktion. Damit ist auch die Dicksche Scharlachtheorie zwar nicht ätiologisch, aber doch pathogenetisch unhaltbar. Der diagnostische Wert des Dicktestes in seiner jetzigen Form ist nicht befriedigend, der Wert der Schutzimpfung schwer beurteilbar, dagegen ist an der glänzenden Heilwirkung des Scharlachserums kein Zweifel.

39. *Progulski* und *Redlich* (Lemberg): **Ist der Dicktest als zuverlässiges Kriterium des Immunitätszustandes bei Scharlach zu betrachten?**

Die Dicksche Reaktion mit dem gegenwärtigen zur Verfügung stehenden Scharlachgift bildet keine stabile Eigenschaft des Organismus. Von 73 negativen Fällen waren 4 Monate später 13 positiv geworden. Unter 90 anderen negativen Kindern waren nach 14 Monaten 28 positiv geworden. Mit der bei Schutzimpfung in Polen üblichen Dosierung des Scharlachtoxins (1750—8000 Hauttestdosen) gelang nur in der Hälfte der Fälle eine Umwandlung der positiven in die negative Reaktion Besser waren die Impfergebnisse mit dem Scharlachantitoxin. Manchmal wird ein positiver Dicktest negativ nach Injektion von erhitztem Toxin. Die durch Schutzimpfung erreichte Unempfindlichkeit gegen das Scharlachgift ist meist nur vorübergehend. Die Pseudoreaktion mit erhitztem Toxin entspricht nicht der analogen Reaktion beim Schicktest. Das Auftreten der Pseudoreaktion läßt sich manchmal verhindern durch vorherige Injektion von Scharlachimmunserum. Auch bei der Neutralisation durch Immunserum kann sich das erhitzte Toxin ebenso wie das native verhalten.

40. *S. Meyer* (Düsseldorf): **Über Streptokokkentoxine und -antitoxine.**

Die Versuche, Streptokokken verschiedener Herkunft morphologisch und serologisch so zu differenzieren, daß jedem pathogenen Stamm eine sichere Spezifität zugeschrieben werden kann, können bisher nicht als gelungen bezeichnet werden. Die Ausnahmestellung des Scharlachstreptokokkus erscheint nicht gesichert, denn die Fähigkeit zur Giftbildung kommt allein ihm zu, und sein Gift ist nicht streng spezifisch. Dagegen lassen sich für die Artgemeinschaft der Streptokokken und ihrer Gifte einige experimentelle Belege erbringen, z. B. lassen sich Scharlachtoxine durch Erysipelserum, Sepsistoxin durch Scharlachserum neutralisieren und umgekehrt, und die Giftempfindlichkeit gegen einen Stamm läßt sich durch aktive Immunisierung mit einem anderen aufheben. Dieselbe Artgemeinschaft der Gegengifte ergibt sich aus der wechselseitigen Wirksamkeit des

Serums einer Streptokokkenart gegen die Vergiftungserscheinungen einer anderen, so von Erysipelserum gegen Scharlach und Scharlachserum gegen Erysipel. Die Streptokokkenspezifität läßt sich erweisen durch die Unwirksamkeit von Streptokokkenserum gegen Staphylokokkeninfekte, und die therapeutische Wirkung der Seren beruht auf ihrem Antitoxingehalt, nicht auf ihrer Proteinkörpereigenschaft. Scharlachserum bringt hämolysierende Erysipelstreptokokken und umgekehrt Erysipelserum Scharlachstreptokokken als Zeichen der Abschwächung zur Vergrünung. Der Scharlach entsteht also nicht durch einen spezifischen Streptokokkus mit einem spezifischen Gift, sondern er bedeutet eine spezifische Reaktion des sensibilisierten menschlichen Körpers auf den Streptokokkus und sein Gift.

Aussprache.

Preisich (Budapest): Für das Wesen der Scharlacherkrankung ist zu unterscheiden der bakterielle und der toxische Faktor. Die *Dick*sche Methode der Diagnose, der Prophylaxe und Therapie berücksichtigt nur das Toxin. Nach Überstehen der Krankheit bleibt viel leichter eine Toxinimmunität als eine Bakterienimmunität.

Szirmai (Budapest): Die meisten Nicht-Scharlach-Streptokokken haben nicht die Fähigkeit, Scharlachtoxine zu bilden. Das Dicktoxin ist ein echtes Ektotoxin. Die biologische Sonderstellung der Scharlachstreptokokken ist sicher, wenn auch die Spezifität der verschiedenen Streptokokkenstämme nicht vollkommen ist. Der Scharlach ist eine von vielen Erscheinungsformen der Streptokokkeninfektion, durch bestimmte Dinge charakterisiert.

Grósz (Budapest): Das Dickheilserum ist wertvoll und nicht nur in schweren Fällen, wo es geradezu Wunder leistet, anzuwenden, sondern auch in leichteren.

Schmidt (Marburg): äußert sich ausführlich über die Auswertung des Scharlachserums (siehe Verhandlungsberichte in der Monatsschrift für Kinderheilkunde).

Jundell (Stockholm): *Jacobsohn* hat regelmäßig bei Scharlach spezifische toxinbildende, hämolytische Streptokokken nachweisen können. Einmal fand er bei einer nicht wie Scharlach aussehenden Streptokokkenerkrankung einen Stamm, der typisches Scharlachtoxin bildete. Im Gegensatz zu Polen wirkt in Schweden das *Jundell-Löwenberg*sche Antischarlachserum vorzüglich. Es ist wünschenswert, neben dem antitoxischen auch antibakterielles Scharlachserum herzustellen.

Schick (Neuyork): Mit gleich ausgezeichnetem Erfolg werden in den Vereinigten Staaten *Dick*- und *Dochez*serum verwandt. Die aktive Immunisierung wird jetzt mit größeren Dosen vorgenommen, die Immunität scheint manchmal nach einigen Wochen verloren zu gehen. Die Frage der Spezifität der Scharlachstreptokokken ist noch im Fluß.

Kundratitz (Wien) hält das Scharlachstreptokokkentoxin doch für spezifischer, als *S. Meyer* es betrachtet; nur mit ihm konnte er typischen klinischen Scharlach erzeugen.

v. Groer (Lemberg) will nicht die Bedeutung hämolytischer Streptokokken für die Ätiologie des Scharlachs leugnen. Er ist warmer Anhänger der modernen Serumtherapie, er lehnt aber die *Dick*sche Auffassung der Scharlachpathogenese ab und steht der diagnostischen Bedeutung des

Dicktestes und dem Wert der Schutzimpfung gegen Scharlach skeptisch gegenüber.

41. *Leiner* (Wien): **Über einige Versuche einer intravitalen Züchtung von Bakterien in Kantharidenblasen und über Konservierung von pathogenen Keimen in Blutegeln.**

Die Erreger des Typhus, Paratyphus, seltener Streptokokken bei Streptokokkenerkrankungen können in der Kantharidenblase nachgewiesen. intravital gezüchtet und gefärbt werden. Bei Masern, Varizellen, intrakutaner Kuhpockenimpfinfiltration ließen sich noch keine Resultate erzielen. Dagegen lassen sich durch Überimpfung des Blaseninhaltes von Masern in den ersten zwei Exanthemtagen typische Masern erzeugen. Erwärmung des Blaseninhaltes auf 60° durch 30 Minuten tötet das Masernvirus ab, und dieses Material immunisiert nicht gegen Masern. Injektion eines Gemisches von Blaseninhalt und Masernrekonvaleszentenserum macht keine Infektion, aber Immunität gegen Masern. Mit Blaseninhalt über Varizellen lassen sich Varizellen erzeugen, das gleiche ist bei intrakutanen Kuhpocken-Infiltraten der Fall. Blutegel, an Typhus- oder Lueskranke angelegt, enthalten im erbrochenen Blut die Erreger. An Malariakranke angelegte Blutegel enthalten bis zum 6. und 7. Tag Plasmodien. Durch Kombination des Blutegelverfahrens mit der Gelatinierungsmethode scheint die Dauer der Konservierung der Plasmodien noch verlängert werden zu können.

Aussprache.

Hamburger (Berlin): Von bis zum Papillarkörper skarifizierten Roseolen aus läßt sich der Erreger des Typhus, Paratyphus, der Meningokokkenmeningitis usw. kultivieren.

42. *Kollath, Leichtentritt* und *Suhrmann* (Breslau): **Die quantitative spektroskopische Untersuchung des Blutes.**

a) *Kollath:* Methodik. Nur die quantitative Absorptionsmessung vermag befriedigend über die Beziehungen des Lichtes zu absorbierenden Körpern aufzuklären. Sie wird vorgenommen mittels einer von *Suhrmann* neu konstruierten lichtelektrischen Zelle mit Rubidium, die der bisher üblichen Kaliumzelle weit überlegen ist. Gemessen wird die Lichtintensität, die erstens durch die gelöste Substanz und zweitens durch das Lösungsmittel hindurch geht. Rechnerisch ergeben sich die für die einzelnen Wellenlängen und die untersuchte Substanz charakteristischen Absorptionskonstanten. Das *Beer*sche Gesetz, dessen Geltung für vergleichende Untersuchungen Voraussetzung ist, gilt für das Gesamtblut und unter bestimmten Umständen auch für das Serum. Die Absorptionskurve des Gesamtblutes setzt sich zusammen aus den Werten der Blutkörperchen- und Plasmalösungen. Differenzkurven zwischen Krankenblut und Normalblut erlauben voraussichtlich bei näherer Kenntnis der Photochemie des Blutes Schlüsse auf fehlende oder neu aufgetretene Substanzen im Krankenblut.

43. b) *Leichtentritt:* **Die Auswertung der Spektographie für die Klinik** (Avitaminosen).

Die Ultraspektrometrie des Blutes ergibt beim Meerschweinchenskorbut eine erhebliche Herabsetzung der Absorptionsintensität im Bereich der Wellenlängen von etwa 290—297,6 gegenüber dem Normalen. Fast das gleiche ergab sich bei menschlichem Skorbut. Die experimentelle Ratten-

rachitis und -xerophthalmie haben gleichzeitig charakteristische Differenzkurven gegenüber dem gesunden.

Aussprache.

v. Szontagh (Debreczen) erinnert an die Rolle des Pigmentes der Haut bei der Auslösung der Krankheiten, die auf photobiologischer Sensibilisierung beruhen (Buchweizenkrankheit). Pigmentgehalt der Haut gewährt Schutz.

44. *Leitner* (Klausenburg): **Über die Behandlung der Pneumokokkenempyeme im Kindesalter.**

Bei 7 von 8 Fällen von Pneumokokkenempyem beim Säugling hat die Kombination von Punktionen und Spülungen und mit Deponierung und von Optochinlösungen völlige Heilung gebracht. Gespült wird in Intervallen von 3—4 Tagen mit ½%iger Lösung, deponiert werden 25 mg Optochin pro Kilogramm Körpergewicht in 5%iger Lösung.

Aussprache.

Ederer (Pécs): Entzündung verursacht lokale Säuerung, und die auftretenden Säurevalenzen erhalten die Entzündung. Zur Durchbrechung dieses Circulus vitiosus hat sich in der Empyembehandlung die Spülung mit einer alkalischen Phosphatpufferlösung bewährt, deren P_H und Konzentration nach dem P_H des Eiters gewählt wird.

Leichtentritt (Breslau) berichtet über die guten Erfolge mit Optochinspülungen der Empyeme an der Breslauer Kinderklinik.

Flesch (Budapest) hat in 2 Fällen von schwerem Säuglingspneumokokkenempyem mit der *Makai*schen Autopyotherapie (Entfernen des Eiters durch Punktion und Injektion von ½—5 ccm Eiter subkutan) ohne Nachteile guten Erfolg gesehen.

Rietschel (Würzburg): Die Streptokokkenbehandlung der Empyeme nach *Gralka* ist gut, aber kein Universalmittel. Die Deponierung von Optochin ist ihm wegen der Gefahr der Augenschädigung bedenklich.

Stolte (Breslau) hat dabei nie Augenschädigungen gesehen.

Rosenbaum (Leipzig): Empyeme mit Pneumokokken haben viel bessere Heilungstendenz als solche mit Staphylo- oder Streptokokken. Die Leipziger Kinderklinik übt die wiederholten Spülungen mit *Pregl*scher Lösung unter Belassung eines Restes im Pleuraraum.

Noeggerath (Freiburg i. Br.) sieht das wesentliche in der Spülung, nicht in den zugesetzten Medikamenten.

Levy (Hamburg) berichtet über einen durch Rippenresektion geheilten 6 Wochen alten Säugling mit Staphylokokkenempyem.

Finkelstein (Berlin) hält die Prognose des Säuglingsempyems für nicht wesentlich schlechter als die des Erwachsenenempyems. Gutartig ist das postpneumonische, bösartig das parapneumonische Empyem.

v. Szontagh (Debreczen) hat ein 16 Tage altes Neugeborenes mit Erfolg reseziert.

45. *Salzer* (Wien): **Über Diplokokkenperitonitis im Kindesalter.**

Das Bild der Diplokokkenperitonitis im Kindesalter ist meist wohl charakterisiert. Die Diagnose kann durch Bauchpunktion gesichert werden. Die Einteilung in allgemeine und abgesackte Formen ist unzweckmäßig.



da diese Ausgänge von jenen sind. Bei Knaben geht die Diplokokkenperitonitis von der Appendix aus und ist meist leichterer Art, beim Mädchen erfolgt die prognostisch viel schwerere Infektion durch das Genitale. Bei Knaben ist die Frühoperation angezeigt, bei Mädchen in den meisten Fällen unbedingt abzulehnen.

Aussprache.

Kleinschmidt (Hamburg) sah 2 Fälle von Streptokokkenperitonitis unter dem klinischen Bild der Pneumokokkenperitonitis.

46. *Kornfeld* (Wien): **Anthropometrische Studien an Kindern.**

Um die Beurteilung der normalen und der gestörten Formenentwicklung von Kindern auf eine objektive Basis zu stellen, wurden an 1300 Wiener Kindern Messungen vorgenommen, die einige wesentliche Eigentümlichkeiten des Körperbaues zu erfassen erlauben. Die Resultate der Messungen wurden graphisch-statistisch zu Standardtabellen ausgearbeitet. Mit Hilfe dieser Tabellen läßt sich einfach und übersichtlich von jedem Kind eine Individualkurve entwerfen, die mit einem Blick die auffälligsten Eigentümlichkeiten des Körperbaues zu erfassen erlaubt.

Aussprache.

Rosenbaum (Leipzig) empfiehlt für solche Zwecke, um Fehler zu vermeiden, anthropometrische Doppelbestimmungen. Vielleicht liefert eine photographische Methode die genauesten Ergebnisse.

47. *Kochmann* (Chemnitz): **Zur pädiatrischen Ausbildung.**

Der gute Arzt muß sich auf folgende drei Arten auf die Krankheit einstellen:

1. Durch Verständnis des subjektiven Krankheitserlebnisses des Patienten;
2. durch objektive Beobachtung des Krankheitsablaufes;
3. durch wissenschaftliche Deutung der Krankheit.

Im heutigen ärztlichen Unterricht steht die wissenschaftliche Einstellung zu sehr im Vordergrund. Die Beobachtung des Krankheitsablaufes durch den Studenten wird durch Demonstration und Besprechung von Augenblicksbildern unvollkommen ersetzt und der diagnostisch-prognostische Blick nicht geübt. Das Seelenleben des Kranken kommt zu kurz. Die pädiatrischen Lehrstätten sollen jedem werdenden Kinderarzt zur Pflicht machen und Gelegenheit geben, mindestens ½ Jahr auf Kinderstationen pflegerisch zu arbeiten und ihm Gelegenheit geben, Vorlesungen über Kinderpsychologie und Kindererziehung zu hören und Erfahrungen in Kindergärten zu sammeln.

Aussprache.

v. Pirquet (Wien): An der Wiener Kinderklinik müssen alle Ärzte und Ärztinnen, die Einstellung wünschen, zwei Monate lang den Dienst einer Pflegerin durchzumachen.

Langer (Prag): Wenn ein Kinderarzt eine mehrjährige Ausbildung in einem Kinderkrankenhaus durchmacht, findet er Zeit und Gelegenheit, sich in Geist und Praxis des Faches einzufühlen.

Frau Liefmann (Freiburg i. Br.) vermißt in der kinderärztlichen Ausbildung: 1. Vorbildung in Psychologie, 2. Vorbildung in der Fürsorge.

Mayerhofer (Zagreb): Zur Verbesserung der ärztlichen praktischen Ausbildung beabsichtigt die neue Studienordnung in Jugoslawien, die Studienzeit zu verlängern und die praktischen Übungen in die Ferien zu verlangen.

Aschenheim (Remscheid): In der ärztlichen Ausbildung muß der Konstitutionspathologie und -physiologie mehr Raum zugewiesen werden. Mangel an psychologischer Ausbildung macht sich besonders in der Fürsorge störend bemerkbar.

48. *György* (Heidelberg): **Stoffwechsel bei Rachitis** (Referat).

Rachitis und Osteomalazie sind eine nosologische Einheit: Allgemeine Stoffwechselstörungen mit besonderem Hervortreten pathologischer Knochenveränderungen. Die Kalkausscheidung durch die Fäzes ist erhöht, durch die Nieren unverändert. Die Phosphatausscheidung ist vermehrt im Harn und überwiegend im Stuhl, daher relative Hypophosphaturie bei gesteigerter Gesamtausfuhr. Die P- und Ca-Verarmung betrifft nicht nur den Knochen, sondern auch andere Organe. Ca ist im Blut normal (10 mg-% beim Säugling), manchmal mäßig erniedrigt, stark erniedrigt nur bei Komplikation durch Tetanie. Ca-Verarmung im Blut findet sich gelegentlich bei beginnender Rachitis mit und ohne Tetanie. Ca im Muskel ist nicht vermindert. Die anorganischen Serumphosphate sind bei unkomplizierter Rachitis im Blut vermindert (Hypophosphatämie), nur bei Tetanie oder beginnender Säuglingsrachitis normal oder erhöht; dann besteht eine Hypokalzämie. Diese besteht ohne Hypophosphatämie auch häufig bei der Osteomalazie. Der organisch gebundene P ist im Blut bei Rachitis nicht vermindert, daher besteht keine allgemeine P-Verarmung des Organismus. Ammoniakausscheidung und Säureausscheidung sind bei Rachitis erhöht, die Alkalireserve ist erniedrigt. Es besteht also eine Azidose. Der Blut-P_H ist normal, die Adrenalinblutzuckerkurve ist hyperglykämisch, die Glykolyse ist gehemmt, der Blutmilchsäurespiegel hat Tendenz zur Erniedrigung, die alimentäre Glykämie ist verlängert. In all diesen Punkten ist die Tetanie das Negativ der Rachitis. Weiter hat der Rachitiker Neigung zur Ketonurie, eine erhöhte Ausscheidung organischer Säure, einen erhöhten Quotienten $\frac{C}{N}$, einen oft auffallend hohen Ammoniak-Koeffizienten im Urin und eine vermehrte Diastaseausscheidung. Übergeordnet ist die veränderte Ca- und P-Verteilung im Blut, alles andere sind sekundäre Folgeerscheinungen. Der Quotient $\frac{Ca}{P}$ ist in der Norm 2, bei Rachitis 3,5 (bei Tetanie 1,2). Die experimentelle Rattenrachitis läßt sich auslösen durch Verschiebung des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ in der Nahrung, und heilen entweder durch Wiederherstellen des Quotienten in der Nahrung oder durch den antirachitischen Schutzstoff. Menschliche Rachitis ist nicht in jedem Punkt der Rattenrachitis gleichzustellen. Sie ist nicht zu erzeugen oder zu heilen durch Verschiebungen des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ in der Nahrung. Die Theorie von *Findlay*, *Howland* u. a., daß durch gestörte Darmresorption auch bei der menschlichen Rachitis das Verhältnis $\frac{Ca}{P}$ in der Nahrung gestört sei, ist nicht zu

halten. Auch im Rattenversuch ist die Resorption ungestört. Übergeordnet allem anderen ist die Hypophosphatämie bzw. die Hypokalzämie, und deren Ursache liegt nicht in exogenen Momenten, z. B. in behinderter Darmresorption, sondern in Vorgängen des intermediären Stoffwechsels. Die Veränderung des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ im Blut hat auch bei der menschlichen Rachitis kausale Bedeutung nicht nur für die Genese der allgemeinen Stoffwechselstörung, sondern auch der Ossifikationsstörung. Die Rachitisazidosis ist nicht nur ein Symptom zweiter Ordnung, und es nicht leicht zu entscheiden, ob sie oder die Hypophosphatämie das übergeordnete Prinzip ist. Chronische mit Stickstoffretention und Phosphatstauung verbundene Niereninsuffizienz führt allmählich zu einer reziproken Senkung des Serumkalkwertes und damit zu einer Verschiebung des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ und zu dem Krankheitsbild der *renalen* Rachitis. Hier besteht gleichfalls eine starke Azidose und eine echte rachitische Knochenveränderung. Die renale Rachitis darf nicht dazu verführen, eine rein humorale Genese der gewöhnlichen kindlichen Rachitis anzunehmen, denn sicher sind auch lokale Faktoren, deren Wesen noch ungeklärt ist, von großer Bedeutung (z. B. Störungen der Phosphatasewirkung?). Noch nicht klar sind die anderen Beziehungen der blutchemischen Veränderungen zur Ossifikationsstörung. Auch das Zustandekommen der blutchemischen Veränderungen, besonders der krankhaften P- und Ca-Verteilung liegt noch im Dunkel, ebenso wie die Wirkungsart des Rachitisschutzstoffes, die mit einer Hormonwirkung nicht befriedigend erklärt werden kann.

49. *Beumer* (Göttingen): **Das antirachitische Prinzip.** (Referat.)

Die von *Rosenheim*, *Heß* und *Windaus* angenommene Identität des D-Provitamins mit dem Ergosterin beruht auf einem Indizienbeweis von außerordentlicher Überzeugungskraft. Im Verhalten gegenüber der Bromierung, in der Veränderung der Spektralabsorption und der Digitoninfällbarkeit unter Bestrahlung stimmt das Provitamin mit dem Ergosterin vollkommen überein. Aktivierungsmöglichkeit besteht auch in unserem Sonnenlicht. Ungelöst ist noch die Frage, wie die Aktivierung ausreichender Vitaminmengen aus Provitamin bei den milden therapeutischen Bestrahlungen erfolgt. Als Substrat der Bestrahlung, das auch den kurzwelligeren, nicht in die Tiefe dringenden Strahlen der Höhensonne zugänglich ist, kommt der Inhalt und das Produkt der Talgdrüsen in Betracht, das nach Aktivierung rückresorbiert wird. Die Herkunft des D-Vitamins im Lebertran aus der Nitschia closterium ist wahrscheinlich. Bedeutungsvoll ist die Speicherungsfähigkeit des Vitamins für Mutter und Kind während der Gravidität und Laktation. Rachitis-Prophylaxe ist bei jeder Mutter erforderlich, zumal da die mütterliche Rachitis die Rachitisdisposition des Kindes erhöht. Es beruht auf einem grundsätzlichen Mißverständnis, wenn noch immer konstitionelle und Erbfaktoren gegen das Vitamin bei der Rachitis ausgespielt werden. Der D-Vitaminbedarf wird reguliert durch Gunst oder Ungunst aller exogenen und endogenen Faktoren. Eine Synthese des Ergosterins im Tierkörper ist noch nicht bewiesen. Reichliche Ergosterinfütterung an trächtige Ratten erzielt nicht eine Anreicherung der neugeborenen Tiere. So erscheint ein Provitaminmangel beim Säugling als



mögliches Vorkommnis, das die Wirkung einer Bestrahlungskur beeinträchtigen könnte. Die experimentelle Rachitis ist echte Rachitis, da sie ebenfalls durch D-Vitamin geheilt wird. Von höchstem Interesse ist der Befund von *Windaus*, daß auch das Digitaligenin aktivierbar ist.

50. *Huldschinsky* (Charlottenburg): **Therapie der Rachitis.** (Referat.)

Das Ziel aller Rachitistherapie ist die Ausrottung der Rachitis als Volkskrankheit, und dazu führt am sichersten die Rachitisprophylaxe. Bericht über Versuche an einer Berliner Säuglingsfürsorgestelle. Alle Säuglinge wurden vom 3. Monat, später von der 7.—8. Woche an, einen Monat lang in 12 Sitzungen bestrahlt. Kriterium der Rachitis war die Kraniotabes. Dabei heilten 20—33% der Fälle von Kraniotabes; wo eine solche vorher nicht vorhanden war, trat sie später höchstens in 8% der Fälle auf. Also hat diese Form der Prophylaxe zwar die Kraniotabes nicht zuverlässig geheilt und nicht mit Sicherheit verhütet, aber sie hat doch erreicht, daß bei keinem Kind eine schwere Rachitis auftrat, und auch die Resistenz gegen Bronchopneumonie verstärkt. Mit ausgiebigerer Behandlung würde vielleicht noch mehr zu erreichen sein.

51. *Jundell* (Stockholm): **Medizinisch-diätetische Behandlung und Vorbeugung der Rachitis.**

Durch klinische, röntgenologische und chemische Beobachtungen und Versuche an Zwillingspaaren wird nachgewiesen, daß erstens durch einfache medizinisch-diätetische Maßnahmen (Lebertran, Phosphorlebertran, roher Eidotter oder Quarzlampe und kalorienarmer Nahrung, mit einem Energiequotienten von 60—70 und einer Milchmenge von 60 ccm pro Kilogramm Körpergewicht) jede floride Rachitis in kurzer Zeit mit Sicherheit geheilt werden kann, und zweitens es durch einfache medizinische Maßnahmen (Lebertran) immer gelingt, der Rachitis vorzubeugen auch bei Kindern, die aus inneren und äußeren Gründen in erhöhtem Maße rachitisgefährdet sind.

52. *Stoeltzner* (Königsberg): **Aktivierung des Ergosterins durch Phosphor.**

Der Lebertran enthält neben aktivem Ergosterin auch inaktives. Ein Zusatz von gelbem Phosphor erhöht die antirachitische Wirksamkeit des Lebertrans dadurch, daß der Phosphor das inaktive Ergosterin aktiviert. Hinweis auf Untersuchungen von *Haffner* (Digitoninfällbarkeit, experimentelle Rattenrachitis).

53. *Jäger* (Marburg): **Hexosemonophosphatase und Wachstum.**

Untersuchungen über die Spaltung von Hexosemonophosphat ergeben, daß von allen untersuchten Körperflüssigkeiten (Blutserum, Urin, Liquor, Duodenalsaft) und Organbreien (Knochenepiphysen, Niere, Leber, Muskel von Ratten) das Blutserum des Säuglings am stärksten spaltet. Unterschiede zwischen normalen und rachitischen Individuen werden nicht gefunden.

54. *Hentschel* (München): **Fermentstudien bei Rachitis.**

Bei der Glykolyse des Blutes verschwindet nach den Versuchen von *Jost* anorganische Phosphorsäure, die in der die Glykolyse einleitenden Phase mit Hexose zu Hexosephosphorsäureester synthetisiert wird. Diese Hexosephosphorsäure zerfällt bei der Glykolyse in zwei Moleküle Triose, von denen mindestens eins für lange Zeit mit Phosphorsäure verbunden bleibt, so daß



bei der Glykolyse des Blutes neben Zuckerschwund auch eine Abnahme des anorganischen Phosphorsäuregehaltes bestehen bleibt. Im Anschluß an die Versuche von *Freudenberg* und *Welcker* über die Glykolyseminderung im Blut des Rachitikers und des Dystrophikers wurde bei Dystrophie und Säuglingspneumonie eine Aufhebung der Glykolyse gefunden, während im Sommer das Rachitikerblut glykolysierte. Im glykolysierenden Blut war regelmäßig eine Abnahme des anorganischen Phosphorsäuregehaltes nachweisbar. War keine Glykolyse nachweisbar, so blieb der anorganische Phosphorsäuregehalt unverändert oder nahm leicht zu. Nach diesen Versuchen scheint bei (mit Azidoseneigung einhergehenden?) krankhaften Zuständen in Übereinstimmung mit früheren Versuchen, in denen rachitische Rattenmuskulatur nur in geringerem Ausmaße als gesunde Hexosephosphorsäurester synthetisierte, die endotherm verlaufende, energieverbrauchende Veresterung des Zuckers mit Phosphat, die zur Bildung des Glykolysesubstrates Voraussetzung ist, als Ausdruck oder vielleicht sogar als eine Ursache der Stoffwechselverlangsamung geschädigt.

55. *Vollmer* (Charlottenburg): **Beitrag zur Ergosterinbehandlung der Rachitis.**

Versuche an 20 Säuglingen und etwa 100 Ratten mit dem Ergosterinpräparat Vigantol. Tagesdosen von 5—10 mg beim Säugling führen zu rascher Heilung. Oft schon nach 10 Tagen beginnende Kalkeinlagerung in die rachitische Zone und Anstieg des Serum-Phosphatspiegels zur Norm. Nach 1—2 Monaten ist die Heilung nach dem klinischen und röntgenologischen Befund abgeschlossen. Der Anstieg der Serumphosphatwerte zur Norm geht nicht notwendig der Kalkeinlagerung voraus. Nach Abschluß der Vigantolbehandlung liegen die Serum-Phosphatwerte in der Regel über 5 mg-%. Bei rachitischen Ratten erweist sich Vigantol auch bei subkutaner und intraperitonealer Applikation von täglich $^1/_{1000}$ mg pro die als voll wirksam. Die Wirkung ist prompter bei ölig-ätherischer als bei öliger Lösung. Bei der Ratte genügt eine einzige perorale, subkutane oder intraperitoneale Dosis von 1 mg Vigantol zur Rachitisheilung. Die Säuglingsrachitis wird durch wenige große Dosen weniger gut beeinflußt als durch häufige kleine. Subkutan injiziert zeigt das Vigantol auch beim Säugling eine geringe, aber ungenügende Wirksamkeit. Die perkutane Vigantolzufuhr beeinflußt den Stoffwechsel nicht in antirachitischem Sinne. Die Frühgeburten-Prophylaxe mit täglich einem Tropfen 1%iger Vigantollösung versagte. Bei frühzeitigem Beginn (3.—4. Lebenswoche) sind ½ mg, bei späterem Beginn 1 mg Vigantol pro die für eine sichere Prophylaxe notwendig.

56. *Ullrich* (München): **Biochemisches bei der experimentellen und spontanen Rachitis.**

Skelettmaterial rachitischer Ratten zeigt im Verhältnis zu normalem Gewebe gesteigerte P-Bindung aus Phosphatpuffergemischen. Bei der spontanen Rachitis weist hingegen das rachitische Material verminderte P-Bindung auf. Es wird angenommen, daß bei den P-armen, aber kalziumreichen Kostformen der Rattenrachitis die erste Phase der Ossifikation einsetzen kann und Kalziumeiweißverbindungen in vitro Phosphat aufnehmen, bei der menschlichen Rachitis aber in vivo schon die Kalkanreicherung unterbunden ist und damit in vitro die P-Bindung unterbleibt.

Über eine Hemmung der Kalkbindung durch Eiweißabbauprodukte hinaus sollte bei der Spontanrachitis der Kalkentzug aus fertigem Knochen durch saure Stoffwechselzwischenprodukte erhöhte Beachtung finden. Mit Dialysierversuchen wurde Kalkresorption durch Aminosäuren, Ammoniumsalze sowie auch durch CO_2 nachgewiesen. Aus spongiösem Epiphysenknochen wird mehr Ca mobilisiert als aus kompaktem Knochen, was auf die stärkere Ausbildung der rachitischen Veränderungen an Stelle lebhaften Wachstums hinweist. Die Hypophosphatämie ist bei der Spontanrachitis nicht nur als Kompensationserscheinung der Azidose aufzufassen, sondern auch durch Ausscheidung des vermehrt gelösten Ca als Ca-Phosphat bedingt.

57. *Demuth* (Berlin): **Über Knorpelwachstum in vitro.**

Knorpel läßt sich in vitro unbegrenzt züchten. Die aus den Knorpelgeweben zu isolierenden fibroblastenähnlichen Kulturen haben eine besondere Neigung zur Verkalkung. Ganze Extremitätenknorpel wachsen längere Zeit organisiert und zwar vornehmlich in der Längsrichtung. Na_2HPO_4 befördert das Wachstum, dann folgen Na, K, OH, Ca, Mg, während H-Ionen deutlich hemmen.

Aussprache zu 48—57.

Scheer (Frankfurt): Milch nimmt keinen ranzigen Geschmack an, wenn sie unter Kohlensäureatmosphäre ultraviolett bestrahlt wird in einem von Dr. *Scholl* konstruierten Apparat. Zur Rachitisheilung genügen täglich 300—500 ccm solcher Milch. Damit ließe sich eine allgemeine Rachitisprophylaxe durchführen.

Knoepfelmacher (Wien) demonstriert Diapositive eines 5jährigen Knaben mit allerschwerster Rachitis, der mit Vigantol geheilt ist. (Erscheint ausführlich in der Monatsschrift für Kinderheilkunde.)

Weißenberg (Gleiwitz) empfiehlt seine mit dem Präparat Zitrotibin-Nährzucker einfach herzustellende Zitronensäurevollmilch zur Prophylaxe und Therapie der Säuglingsrachitis.

Wagner (Wien): Die Kraniotabes ist ein Frühsymptom der Rachitis von größter Wichtigkeit. Die blutchemische Untersuchung ist das feinste Reagens bei beginnender Heilung. Blutchemischer und Röntgenbefund gehen im allgemeinen parallel. Vigantol war in zwei Fällen wirksam, aber langsam, in einem dritten besonders schweren Fall wirkungslos.

Aschenheim (Remscheid): Höhensonne auch von den ersten Lebenstagen an angewandt verhütet nicht immer die Rachitis, das weist auf die Bedeutung des Erblichkeitsfaktors hin. In manchen Familien kommen immer wieder dieselben Rachitisformen vor. Manche Bevölkerungen sind mehr disponiert als andere. Kinder vom Typus muscularis neigen besonders zur Rachitis, also konstitutionelle Faktoren sind von Bedeutung.

Abels (Wien): Die Wirkungsbereiche des A- und D-Vitamins überdecken sich teilweise. Die Rachitis ist wegen der langen Latenzzeit der Vigantolwirkung auch in hohen Dosen nicht in dem Sinne eine Avitaminose wie z. B. der Skorbut. Die Kraniotabes des jungen Säuglings ist oft nur eine Osteoporose, die später eine besonders günstige Grundlage für echte Rachitisprozesse bildet.

L. F. Meyer (Berlin): Vielleicht beruht die verschiedene Wirkung von Lebertran verschiedener Herkunft auf der Herstellungsart (Schädigung

durch Pressen ?). Wünschenswert wäre eine pharmakologische Prüfung auf den D-Vitamingehalt.

Rosenstern (Berlin): Für die Entstehung der Rachitis sind außer dem Mangel an ultraviolettem Licht die altbekannten Schädigungen durch schlechte Hygiene wesentlich.

Rey (Aachen): Schon 1893 hat *Rey* nachgewiesen, daß gewöhnliche Fette den Kalkstoffwechsel rachitischer Kinder nicht verändern, Fett + Phosphor ebenso stark wirkt wie Lebertran ohne Phosphor und Lebertran mit Phosphor doppelt so stark.

Aurnhammer (Augsburg) berichtet über Erfahrungen, nach denen Milch durch Bestrahlung mit Höhensonne auch die Kinder schwer schädigende Veränderungen erleiden kann, die er als Giftschädigungen auffaßt.

Banza (Montevideo): In Montevideo sieht man auch bei Brustkindern leichte Fälle von Rachitis. Die Mütter sind meist arm und leben unter ungünstigen hygienischen Verhältnissen, ihre Milch hat oft einen unternormalen Kalziumgehalt.

Edel (Wyk auf Föhr) weist auf die Eignung des Nordseeklimas für die Rachitisheilung hin.

Rietschel (Würzburg) hat eklatante Erfolge mit aktiviertem Ergosterin aus dem *Windaus*-Institut gesehen. Vigantol scheint nicht so prompt zu wirken; vielleicht wird das aktivierte Ergosterin mit der Zeit unwirksam.

Wieland (Basel): Die Rachitisprophylaxe ist noch nicht befriedigend gelöst. Jede postnatale Erweichung des Schädels, d. h. jede Kraniotabes, ist rachitisch. Das Auftreten der Kraniotabes bei Frühgeburten unter 2000 g läßt sich auch durch Vigantol oder Ernährung mit bestrahlter Brustmilch nicht verhindern, wahrscheinlich muß die Prophylaxe schon bei der schwangeren und stillenden Mutter einsetzen.

Oestreicher (Meiningen): Den Reichsausschuß für Ärzte und Krankenkassen sollte man belehren, daß man mit 10 Bestrahlungen eine Rachitis nicht heilen kann. Wo Lebertran nicht genommen wird, ist Phosrachit oder die Dierkingsche Dorschleberpaste zu verordnen.

Goett (Bonn): Für das große Publikum sind zur Rachitisverhütung die Höhensonnebestrahlungen und die Verwendung von bestrahlter Milch noch zu unbequem.

Freudenberg (Marburg): Die von *Bucky* konstruierte Apparatur erzeugt Strahlen, die zwar imstande sind, Cholesterin antirachitisch zu aktivieren, im direkten Rattenversuch aber nur bei so starker Bestrahlung genügende Wirkung haben, daß erhebliche Hautschädigungen auftreten. Diese Weichstrahlen scheiden also für die Behandlung der menschlichen Rachitis aus.

Leiner (Wien) empfiehlt da, wo Lebertran verweigert wird und keine Höhensonne da ist, Lebertran in Mengen von ½—1 Kaffeelöffel täglich nach dem Turnus der Schmierkur gründlich einzureiben.

Kollath (Breslau): Unpigmentierte Haut des lebenden Menschen läßt das ultraviolette Licht genügend durch, um eine Einwirkung auf das Blut zu ermöglichen. Es besteht ein gewisser Widerspruch zwischen der Wirkung der Höhensonne und der natürlichen Sonne und der von *Windaus* gefundenen Tatsache, daß die Höhensonne im Spektralbereich des Ergosterins nur schwache Linien hat. Fehlresultate mit Höhensonne dürften häufig auf dem Provitaminmangel beruhen.

Rohr (Wilhelmshöhe): Enteiweißtes Milchfett wird durch Bestrahlung nicht ranzig. Empfehlung des Präparates Liposterin.

Waltner (Szeged): Die Hypertrophie und Hyperfunktion der Nebenschilddrüsen bei Rachitis steht sicher im Zusammenhang mit der negativen Kalkbilanz.

Reyher (Berlin): Kraniotabes genügt zur Rachitisdiagnose nicht. Zur Beurteilung von Heilungserfolgen sind nur Fälle brauchbar, die auch röntgenologisch vorher noch keine Heilungstendenz zeigten. Meerschweinchen und Mäuse können nach Fütterung mit ultraviolettbestrahlter Milch schwere Veränderungen des Herzens und der Niere bekommen.

Geldrich (Budapest) demonstriert kinematographische Aufnahmen von rachitischen Ferkeln mit Tetanie, die auf die durch *v. Bosány* modifizierte *Mc. Collum*sche Diät gesetzt waren.

v. Bosány (Budapest): Die Ferkelrachitis ist auch histologisch eine echte Rachitis. Blutchemisch findet sich eine hochgradige Hypophosphatämie, die aber zu dem röntgenologisch beurteilten Heilungserfolg nicht in Parallele steht. Tetanie beim rachitischen Schwein ist die erste derartige Beobachtung, dabei besteht Hypokalzämie, aber nicht regelmäßig Hypophosphatämie. Die Tetanie ist keine Bikarbonattetanie, sondern eine echte rachitische Tetanie. Das Säurebasengleichgewicht erfährt bei der Schweinerachitis eine sehr starke alkalotische Verschiebung. Je länger die Krankheit dauert, desto höher wird die Alkalose und erreicht ihren Gipfel im tetanischen Stadium, wo aber auch eine Azidose bestehen kann. Auch bei schwer rachitischen Kindern besteht nicht immer eine eindeutige Veränderung des Säurebasengleichgewichtes, sondern man findet neben normalen Werten auch mäßige Alkalose oder Azidose.

György (Heidelberg) möchte die Ferkelversuche *v. Bosánys* nicht auf menschliche Verhältnisse übertragen. Auch *B.*s Untersuchungen über das Säurebasengleichgewicht im Blut rachitischer Säuglinge stehen im Gegensatz zu allen Literaturangaben.

58. *Maurer* (München): **Untersuchungen zur Frage des Jodstoffwechsels.**

Die Untersuchungen sind gemacht zur Aufklärung der Beziehungen zwischen mangelhafter Jodzufuhr und Entstehung eines Kropfes. Jod als Jodkali per os gegeben, wird vom Kaninchen nur einige Tage lang gehalten. Im Blutkreislauf erhält es sich länger als in den inneren Organen. Beim Schaf ist die Retentionszeit größer. Die Retention von Jod in den inneren Organen ist vielleicht, im Blut nicht, abhängig vom Funktionszustand der Schilddrüsen.

59. *Freudenberg* (Marburg): **Untersuchungen zur Verdauungsphysiologie des Säuglings.** (Referat.)

Die Frauenmilchlipase ist von Bedeutung für die Fettverdauung auch im Darm, da sie relativ säurebeständig und durch Galle aktivierbar ist. Die Prolipase der Milch haftet an dem Globulin der Molke. Selbst von ihm konnte das Proferment größtenteils befreit werden. Das hochgereinigte Fermentpräparat wird durch Gallensäuren oder durch Lipokinase aktiviert. Das aktive Ferment bindet sich in der Frauenmilch bei der Labung an die Käsefettgerinnsel. Diese Fixierung ist der Sinn der Labung, die im übrigen infolge der Lipolyse eine gewisse Hemmung durch Kalkseifenbildung erfährt. Die Labfällung der Frauenmilch hat ihr Optimum bei P_{H_5} und ist



bis P_H 6,5 nachweisbar, spielt also in stärker saurem Bereich als die Labung der Kuhmilch. Die Chymosinwirkung führt keine echte Proteolyse herbei.

60. *Eckstein* (Düsseldorf): **Saugreflex und Geschmacksprüfung bei jungen Säuglingen.**

Zur Prüfung von Geschmacksreizen bei jungen Säuglingen wird die Registrierung der Reflexsaugbewegungen benutzt. Der Saugakt fördert Magensaftsekretion und Magenentleerung nicht. Jeder Geschmacksreiz fördert die Speichelsekretion, am stärksten der saure. Die Geschmackspapillen sind beim Säugling manchmal gleichmäßig über die Zunge verteilt, manchmal mehr wie beim Erwachsenen randständig angeordnet. Bei allen Neugeborenen (bei ganz jungen Frühgeborenen wird der Saugreflex überhaupt erst durch Geschmacksreize gebahnt).haben Geschmacksreize auf den Saugreflex hemmende oder fördernde Wirkung: Es fördern in der Regel Saccharin, Zitronensäure und manchmal Kochsalz, manchmal fördert und öfter hemmt Chinin.

61. *Budde* (Marburg): **Über Triptaseausscheidung im Säuglingsstuhl.**

Die Menge der beim gesunden Säugling in 24 Stunden mit dem Stuhl ausgeschiedenen Tryptase ist unabhängig von Alter und Gewicht des Kindes sowie vom Eiweißgehalt der Nahrung. Entscheidend beeinflußt wird sie nur von der Stuhlmenge. Die verdauende Kraft von 1 g Stuhl liegt bei Frauenmilch im Durchschnitt etwas niedriger als bei Kuhmilch.

62. *Scheer* und *Fuhrberg* (Frankfurt a. M.): **Über ein Speichelferment.**

Im Mundspeichel läßt sich mit verschiedenen Methoden entgegen der bisher geltenden Lehrmeinung eine deutliche Lipase nachweisen. Diese Lipase ist nicht durch Bakteriengehalt bedingt, sondern ist ein eigentlicher Bestandteil des Speichels. Sie ist im Parotissekret stärker als in dem der anderen Munddrüsen und hat ihre optimale Wirkung bei P_H 7. Sie wird zerstört bei 65°. Sie läßt sich konzentrieren durch Eintrocknen des Speichels mit entsprechend stärkerer Wirkung. Sie läßt sich aktivieren durch Zusätze von $CaCl_2$ und Natrium oleat., wodurch ihre Wirkung über das Doppelte gesteigert werden kann. Die Bedeutung der Speichellipase ist wohl hauptsächlich auf dem Gebiet der Mundreinigung zu suchen.

Aussprache zu 59—62.

Abels (Wien) vermutet, daß sich die *Eckstein*sche Methode zur Diagnose von Geburtstrauma verwenden läßt.

H. Meyer (Kiel): Da die Labung in zwei Phasen verläuft, ist es oft unmöglich zu entscheiden, ob eine beobachtete Veränderung auf einer Beeinflussung des fermentativen Prozesses, d. h. der Umwandlung des Kaseins und Parakaseins beruht oder auf einer Beeinflussung der sekundären Ausfällung des gebildeten Parakaseins.

Noeggerath (Freiburg): Einen konstant zusammengesetzten Speichel gibt es nicht. Der Nachweis, daß der Saugreflex ohne Einfluß auf die Magensekretion ist, darf nicht die Wiedereinführung des Schnullers zur Folge haben.

Schick (Newyork): Schon das Neugeborene vermag Zucker und Sacharin zu unterscheiden.

Schlußwort: *Eckstein* (Düsseldorf): Der Saugreflex ist vor dem Schluckreflex ausgebildet.



63. *Priesel* und *Wagner* (Wien): **Die verschiedenen Diätformen in der Behandlung des kindlichen Diabetes mellitus.**

Als Dauerdiäten für den kindlichen Diabetes kommen zwei Formen in Betracht. 1. Diäten mit absolut konstantem, von den Gesamtkalorien unabhängigem Kohlehydratanteil. Es variiert mit dem Alter nur der Eiweiß- und Fettgehalt, die Eiweißkalorien betragen 10% der Gesamtkalorien. Der Kohlehydratanteil entspricht durchweg dem Wert von 100 g Semmel. Bei dieser für die Entwicklung des Kindes ausreichenden Diät kommt man mit den kleinsten Insulindosen aus. 2. Diäten mit dem Alter entsprechendem Kalorienoptimum und konstantem prozentischen Anteil der drei Nährstoffe: Kohlehydrat 36%, Eiweiß 10—15%, Rest Fett. Bei Überleitung von Kost 1 auf Kost 2 ohne Kalorienänderung sind immer viel größere Insulindosen notwendig. Form 2 empfiehlt sich für Anfangsfälle mit noch guter Kohlehydrattoleranz.

Aussprache.

Schick (Newyork) stimmt mit den *Wagner*schen Regeln voll überein. Nach Einstellung im Spital lassen sich die Diätvorschriften auch ambulant durchführen. Kohlehydratkuren sind angenehm zur Verbesserung des Ernährungszustandes.

Stolte (Breslau) nimmt die Normalkost des Gesunden als Grundlage der Diabetikerkost. Der Erfolg ist bei entsprechender Insulindosis gut. Synthalin vermindert die Hypoglykämiegefahr. Synthalin kann nur einen Teil der diabetischen Störung ausgleichen, bei schwererer Störung muß Insulin daneben gegeben werden.

Langer (Prag) konnte dreimal mit Synthalin insulinunbehandelte beginnende Diabetiker mit Diät zuckerfrei machen und zum Gedeihen bringen.

Kleinschmidt (Hamburg) verlangt von der Diabetikerkost einen so hohen Kohlehydratgehalt, daß jederzeit Gewichtszunahme möglich ist. Dazu eignet sich die *Falta*sche Mehlfrüchtekur. Synthalin ist, ohne Vorteile zu bieten, nur neben Insulin anwendbar.

Wagner (Wien) findet das Synthalin beim kindlichen Diabetes wirkungslos.

64. *Elkeles* und *Heimann* (Berlin): **Weitere Ergebnisse über Störungen im Kohlehydratstoffwechsel bei Diphtherie.**

Kohlehydratstoffwechseluntersuchungen bei schwersten Formen von Diphtherie mit erheblicher, manchmal krampfartiger motorischer Unruhe im Endstadium haben folgendes Ergebnis: Belastung mit 10—20 g Glykose per os gibt dem Diabetes ähnliche Blutzuckerkurven, ohne Glykosurie. Belastung mit 50 g gestaltet die Blutzuckerkurve ebenso und macht häufig Glykosurien. Die Ursache liegt in erhöhter Erregbarkeit des vegetativen Systems, in einer Störung der Assimilationsfähigkeit der Leber für Glykose und in mangelndem Glykogenisierungsvermögen der Gewebe. Insulin ist dabei wirkungslos, weil unter der Einwirkung des Diphtherietoxins die geschädigte Nebenniere und Hypophyse dem Insulin gegenüber eine antagonistische Wirkung entfalten..

65. *Schiff* (Berlin): **Weitere Versuche über die Stoffwechselvorgänge bei akuter Wasserverarmung des Körpers.**

Experimentelle Exsikkose führt beim Säugling zur Azidose. Wird die Exsikkose bei eiweißhaltiger Nahrung herbeigeführt, so findet man im Blut

die (H+) vermehrt und die Alkalireserve erniedrigt. Die Bestimmung der Anionen und Kationen im Blute ergab, daß der Basengehalt des Blutes normale Werte aufweist, während von den Anionen PO_4 unverändert ist, Laktat und Cl hingegen vermehrt sind. Im Harn kommt es zu einer leichten Zunahme der (H+) und einer erheblichen Vermehrung der titrierbaren Azidität. Vermehrt werden organische Säuren ausgeschieden, während der NH_3-Koeffizient nicht ansteigt. Auch fehlen Ketokörper im Urin.

Experimentelle Exsikkose bei eiweißfreier Nahrung führt ebenfalls zur Azidose. Hier fehlt aber im Blut die Vermehrung des Cl, dagegen steigt der Säurerest (wahrscheinlich organische Säuren) erheblich an. Bei Toxikosen, die nicht erbrechen, finden wir im Säurebasenhaushalt prinzipiell dieselben Veränderungen wie im Experiment bei eiweißhaltiger Nahrung. Im Vordergrunde steht die Cl-Vermehrung im Blut. Vielleicht spielen Donnan-Gleichgewichte hierbei eine Rolle. Auf Grund der Analysenwerte wird die Behauptung amerikanischer Autoren, daß die Azidose bei akuter Wasserverarmung des Körpers durch prim-PO_4 bedingt wird, abgelehnt. Unwahrscheinlich ist auch, daß die Milchsäure eine nennenswerte Rolle spielt, weil ihre Konzentration unter normalen Verhältnissen verglichen mit der Gesamtanionenkonzentration eine viel zu geringe ist. Das Fehlen der NH_3-Vermehrung bei der durch Exsikkose herbeigeführten Azidose wird darauf zurückgeführt, daß die NH_3-bildende Funktion der Nieren (bzw. der Zellen überhaupt) durch die akute Wasserverarmung des Körpers beeinträchtigt wird.

66. *Rosenbaum* (Leipzig): **Zur Pathogenese der Intoxikation. Zum Azidoseproblem.**

Das überragende Symptom der alimentären Intoxikation ist die große Atmung, deren Beziehungen zur Azidose zu klären sind. Bei der experimentellen Hundeintoxikation, erzeugt durch Wasserverarmung und Injektion von Coli-Endotoxin, ist im arteriellen Blut der CO_2-Gehalt vermindert und die (H+) gesteigert. Die Vergiftung mit bakterieller Leibessubstanz wirkt sich also in einer essentiellen Azidose aus. Die große Atmung ist zwar ein azidotisches Phänomen, aber nicht eine Azidosefolge, sondern sie beruht auf der Alteration bestimmter Hirnzentren durch Giftstoffe, welche die Hirnliquorschranke durchbrochen haben. Die Azidose der Versuchshunde ist offenbar keine Auswirkung der Alkaliverluste durch den künstlich erzeugten Durchfall, sondern entsteht durch das Auftreten saurer Stoffwechselprodukte aus dem Zellstoffwechsel.

67. *Nitschke* (Freiburg i. Br.): **Über den Einfluß von Aminosäuren auf den Wasserwechsel und seine therapeutische Bedeutung.**

Bei einem Fall typischer Lipoidnephrose wurde in mehreren Rezidiven die Wirkung von Aminosäuren (Eatan — als Aminosäurengemisch — und Glykokoll) untersucht. Sie beeinflußten die vorliegende Störung innerhalb kurzer Zeit auffallend günstig; es kam zum Verschwinden der Eiweißausscheidung und Anstieg der Cl-Konzentration im Urin zu normalen Werten, Ödemausschwemmung. Als wahrscheinlich bedeutungsvoll für diese Wirkung erwies sich der Anstieg des Gesamteiweißes im Plasma, begleitet von einer Verminderung der grob dispersen Eiweißfraktionen (Fibrinogen und Globulin) und von einer Vermehrung des Albumins während der Aminosäureverabreichung. Dieselbe Verschiebung der Eiweißfraktion fand sich unter Aminosäurengabe bei chronischen mit Fibrinogen und Globulin-

vermehrung einhergehenden Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Pneumonie und Empyem). Sie wirft ein neues Licht auf die Bedeutung der Aminosäurentherapie (Eatan) bei diesen Zuständen. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß es sich bei der Aminosäurentherapie nicht um eine einfache Substitution ungenügenden Angebots handelt.

68. *Mautner* (Wien): **Stoffwechselstörungen bei Wassermangel.**

Während nach intravenöser Injektion hypertonischer Salzlösungen die Leber ebenso wie andere Organe sich verkleinert, vergrößert sie sich nach Injektion einer konzentrierten Zuckerlösung. Der Vorgang ist unabhängig vom Zentralnervensystem und steht im Zusammenhang mit der Glykogenbildung, denn die Lebervergrößerung ist am ausgeprägtesten bei Verwendung von Traubenzucker und um so weniger deutlich, je schlechtere Glykogenbildner die verwandten Zuckerarten sind. Die Vergrößerung der Leber geht einher mit Wasseranreicherung. Bei durstenden Tieren bleiben die Lebervergrößerung und die Wasseranreicherung aus. Ohne genügenden Wasserüberschuß bleibt also die Glykogenbildung in der Leber aus. Es bewirkt also nicht nur der Zucker eine Wasserretention, sondern ein gewisser Wasserüberschuß ist umgekehrt für die Zuckerretention nötig. Wassermangel führt zur Funktionsstörung der Leber, und diese kann wiederum zu Störungen führen, die wir die Intoxikation der Säuglinge nennen, wobei an Produkte sowohl aus dem Kohlehydrat als auch aus dem Eiweißstoffwechsel gedacht werden kann.

69. *Bosch* (Berlin-Tempelhof): **Beitrag zur Kenntnis des Wasserhaushaltes im Säuglingsalter.**

Bei Beobachtung der Durchschnittskurven zeigt sich, daß der Säugling renal und extrarenal in der Nacht Wasser einspart und daß diese Tag- und Nachtschwankung der Wasserabgabe unter allen Bedingungen zäh festgehalten wird. Bei äquikalorischer Zufuhr tritt eine Einsparung im Zusammenhang mit einseitiger Kohlehydrat- oder Eiweißzufuhr gegenüber korrelativ normal zusammengesetzter Nahrung auf. Zunehmende kalorische Belastung erfordert zunehmende Wassermengen und bedingt Eindämmung der Wasserabgabe, am deutlichsten der renalen. Bei eiweißreicher Kost ist der Wasserbedarf erhöht; durch renale Drosselung ist die Gesamtausscheidung verringert, trotz Erhöhung der extrarenalen Ausfuhr. Zufuhr gewöhnlichen Wassers bewirkt überschießende Ausscheidung (Wasserstoß). Bei erneuter Wasserzufuhr aber wird nicht überschießend ausgeschieden, so daß bei Normalnahrung auf den Wasserstoß eine erhebliche Einsparung gegenüber der Normalzufuhr folgt.

Aussprache zu 65—69.

Stolte (Breslau): Zur Glykogenspeicherung sind neben Zucker und Wasser und neben dem Eiweiß auch Salze in adäquater Menge und Mischung nötig. Die Wirkung der Aminosäure auf den Wasserhaushalt bei Nephrose ist vielleicht zum Teil Harnstoffwirkung. Die Auffassung *Schiffs* wird bestätigt durch folgende klinische Beobachtung: Ein schwer spasmophiler Säugling erhielt Milchschleim + 5—6 g $CaCl_2$, wegen schlechter Wirkung Ersatz des Milchschleims durch Frauenmilch. Dabei plötzliche Intoxikationsymptome ohne Gewichtssturz und bei geringer Eiweißzufuhr (im Gegensatz zu *Schiffs* Beobachtungen). Bei Kuhmilch kommt derartiges nicht vor,

weil der Salzreichtum im Gegensatz zur Frauenmilch einen Ausgleich der Salze ermöglicht. Bei dem betreffenden Kind war die Salzverschiebung, die Chlorstauung im Sinne *Schiffs*, das Schädliche, nicht der Wasserverlust. Daher ist die Bezeichnung Exsikkose weniger glücklich als der alte Ausdruck Toxikose.

Heim (Pécs): *Kramár* wies nach, daß bei ganz jungen Hunden durch den Exsikationszustand der volle Symptomenkomplex der Intoxikation hervorgerufen werden kann. Die Intoxikationsfälle sind in alimentäre und in postinfektiöse einzuteilen. Bei jenen ruft das Eiweiß den nervösen Symptomenkomplex hervor, bei diesem erzeugen sie möglicherweise Bakterientoxine oder Endotoxine.

Kramár (Pécs): Die Hauptrolle der Wasserverarmung in der Pathogenese der Intoxikation ist unbestritten. Sie reicht für sich allein aus zur Erzeugung des gesamten Symptomenkomplexes, sofern eine gewisse Menge Eiweiß in der Nahrung vorhanden ist. Ohne Eiweiß kommt es nicht einmal zur Exsikkose wegen des geringeren Wasserbedarfs des Säuglingsorganismus. Was den Mechanismus der Intoxikationserscheinungen angeht, so kommen der nervöse Symptomenkomplex und das zentrale Erbrechen über eine Eiweißstoffwechselstörung zustande, während die Störung im Kohlehydrathaushalt, die Azidose, die anatomischen Veränderungen usw. unmittelbare Folgen der Exsikkose sind. Auf Grundlage dieser Vorstellungen hat *Kramár* zusammen mit *Ederer* eine praktisch eiweißfreie kalorienreiche Fiebernahrung angegeben, deren Anwendung offenbar parenterale Intoxikationen verhütet.

Freudenberg (Marburg): Die Annahme einer durch Giftwirkung bedingten zentrogenen Atmungsstörung als Grundlage der großen Atmung ist unstatthaft, da sie mit dem Absinken des P^H im Blut unvereinbar ist.

Schiff (Berlin): Die experimentelle Toxikose des Hundes hat mit der Toxikose des Kindes keine Ähnlichkeit. Die Versuche mit Colitoxin sind nicht beweisend. Die Versuche von *Kramár* sind nur tierexperimentelle Bestätigungen der von *Schiff* und seinen Mitarbeitern in den letzten Jahren an Säuglingen und Tieren erhobenen Befunde.

Duzár (Budapest): Eine halbe Stunde nach intravenöser Infusion von hypertonischer Dextroselösung ist eine Volumenverminderung der Leber deutlich und erst viel später und bei gedecktem Wasserbedarf eine Volumenvermehrung. Die anfängliche entwässernde Wirkung hypertonischer Zuckerlösung beruht auf osmoregulatorischer Schwäche der Gewebe des Säuglings. Dieselbe Wirkung haben eiweißangereicherte Milchmischungen. Gemäß seiner Theorie einer diabetesartigen Störung des Zuckerstoffwechsels bei der Toxikose nimmt *D.* eine verminderte Wasserbindungsfähigkeit der Leber infolge dürftiger Glykogenapposition an. Die Volumenveränderungen der Leber beruhen auf Durchlässigkeitsveränderungen der Kapillaren.

György (Heidelberg): Auf Grund der negativen Befunde *Romingers* und *Meyers* hat vor 3 Jahren *Moro* auf die Amintheorie der alimentären Intoxikation keinen großen Wert gelegt, aber entschieden daran festgehalten, daß zum Zustandekommen des toxischen Krankheitsbildes Eiweißverabreichung erforderlich ist. Neue Untersuchungen haben ergeben, daß bei gewöhnlicher Dyspepsie der Stuhl regelmäßig und reichlich Stoffe von Amincharakter enthält, und daß aber „Amin" im Stuhl gesunder Brust- und Flaschenkinder nur in 10% der Fälle und in weit geringerer Konzentration



als bei dyspeptischen Säuglingen vorkommt. Sichere Unterschiede im „Amin“-Gehalt der Brust- und Kuhmilchstühle bestehen nicht. Im Urin kommen „Amine“ nur bei toxischen Säuglingen vor (3 Fälle), in der Rekonvaleszenz verschwinden die „Amine“ wieder. Angesichts dieser Befunde wird im Gegensatz zu *Rominger* die Amintheorie der alimentären Intoxikation erneut zur Diskussion gestellt.

Rominger (Kiel): Der negative Befund beim Versuch des Aminnachweises hat größere Beweiskraft als der positive, weil man mit der *Magnus*-schen Meerschweinchendarm-Methode mit einer ganzen Reihe von Substanzen ähnliche Reaktionen wie mit echten Aminen erhält. Vielleicht liegt — die genaueste Anwendung der Methodik bei uns und *Moro-György* vorausgesetzt — die Sache so, daß in einzelnen Fällen von Toxikosen Amine im Urin nachgewiesen werden können. Es ist damit die Toxikose als Aminvergiftung nicht bewiesen, denn sonst müßte der Aminbefund im Urin regelmäßig erhoben werden können, was nach zahlreichen eigenen Untersuchungen nicht der Fall ist. Andererseits habe ich eine Beobachtung mitgeteilt, wo Amine im Urin ohne Toxikose vorhanden waren.

Noeggerath (Freiburg i. Br.): Die Wirkung auf den Wasserhaushalt der Nephrose tritt bei so kleinen Mengen von Aminosäuren ein, daß sie nicht als Harnstoffwirkung erklärt werden kann.

Baar (Wien): Die von *Nitschke* mitgeteilte diuretische Wirkung von Aminosäuren widerspricht meinen Untersuchungen zusammen mit *Kloß* an Blasenfistelhunden, in denen Glykokoll eine Verzögerung der Diurese hervorrief.

70. *Fried* (Worms): **Die Röntgentherapie der Bronchopneumonie unter besonderer Berücksichtigung des Kindesalters.**

Postoperative und andere akute und chronische Bronchopneumonien werden erfolgreich mit Röntgenbestrahlungen behandelt (schnelle Entfieberung im unmittelbaren Anschluß an die Bestrahlung, schneller Umschwung im Allgemeinbefinden, der lokale Lungenbefund ändert sich manchmal erst in 3—4 Tagen). Technik: Dosen von 5—15% H.E.D. (40—120 R), je nach dem Alter des Kindes, Zinkfilter, Entfernung 30 bis 50 cm, große Rückenfelder.

Aussprache.

Heß (Mannheim) sah einige gute Erfolge bei chronischer Bronchopneumonie im ersten Lebensjahr, einen Mißerfolg bei akuter Bronchopneumonie eines drei Monate alten Säuglings (5% H.E.D.).

Schall (Homburg/Saar) warnt vor Verwechselung zwischen post hoc und propter hoc, mahnt zu vorsichtiger Dosierung wegen der Sonderstellung des jungen Kindes in bezug auf die Raumdosis, jedoch ist die postoperative Pneumonie eine Indikation zur Röntgenbestrahlung.

71. *Frick* (Magdeburg): **Zum klinischen Bild der mediastinalen Pleuritis.**

Ausgehend von einer Zahl röntgenologisch zuerst diagnostizierter mediastinaler Exsudate im Kindesalter werden die klinischen Erscheinungen besprochen. Es läßt sich dabei nachweisen, daß bei größeren Exsudaten eine rein klinische Diagnose, zum mindesten eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose möglich ist. Daß die Diagnose fast immer zuerst vom Röntgenologen gestellt wird, ist nicht berechtigt; gelten soll die klinisch-röntgenologische Synthese.



Literaturbericht.

Zusammengestellt von Priv.-Doz. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

II. Ernährungsphysiologie, Diätetik und Milchkunde, Vitamine.

Die Beziehungen der Phosphatide und der Eisensalze zum „Vitaminbedarf" der Bakterien. Von *Werner Kollath.* Klin. Woch. 1927. S. 13.

Von den beiden das Bakterienwachstum fördernden Substanzen ist der X-Faktor als sauerstoffaktives Material zu definieren, das im Hämoglobin vorhanden ist und aus inaktiven Oxydulverbindungen durch Höhensonnebestrahlung oder durch Einwirkung von bestrahltem Lezithin bzw. dessen Spaltprodukt Acrolein gebildet werden kann. Bei diesen Einwirkungen entsteht zunächst die Vorstufe des X-Faktors, die erst durch Bakterientätigkeit zum X-Faktor selbst wird. Die Vorstufe gelangt in die Bakterienleiber durch den V-Faktor als „Transporteur", der mit den wasserlöslichen Phosphatiden *Cranners* identisch ist. Die Verbindung des aktivierten Eisens und des Phosphatids ergibt die Vitaminwirkung, zunächst nur in bezug auf das Bakterienwachstum. Aber diese Substanzen sind angeblich mit den Vitaminen B und C sowie mit dem antirachitischen Faktor nahe verwandt. *Kochmann.*

Contributo clinico alle ricerche sul contenuto di fattore A negli oli vegetali. (Klinischer Beitrag zur Untersuchung über den Gehalt an Faktor A der pflanzlichen Öle.) Von *U. de Gironcoli*-Triest. La Pediatria 1926. H. 24. S. 1333.

An Säuglingen wurden zwei tierfettfreie Mischungen ausprobiert, deren eine Olivenöl, deren andere Sojabohnenöl enthielt. Entsprechend den Befunden von *Frontali* war die Entwicklung bei Olivenölnahrung völlig normal, während bei Sojabohnenöl ein Zurückbleiben in der Entwicklung festgestellt wurde, das sich durch Zusatz von Lebertran beseitigen ließ. Nach Annahme des Verf. enthält also Olivenöl Vitamin A, Sojabohnenöl dagegen ist frei davon. *K. Mosse.*

Kutane Zufuhr von Lebertran. Von *J. Gerland.* Amer. Journ. of dis. of childr. Vol. 32. Nr. 6. 1926. 850.

Gazestreifen wurden mit einem Teelöffel Lebertran getränkt, rachitischen Kindern auf das Abdomen gelegt und mit einer Binde befestigt. Während des Versuches wurde täglich einmal der mit Lebertran getränkte Streifen erneuert. Verf. fand eine Zunahme des anorganischen P. im Blute in 2—3 Wochen. Er glaubte dies in dem Sinne auslegen zu müssen, daß der Lebertran von der Haut aus zur Resorption gelangt ist. *Schiff*-Berlin.

Changes in the Organism caused by Cod-Liver Oil added to the food. (Veränderungen im Organismus, hervorgerufen durch Lebertranzulage zur Nahrung.) Von *Erich Agduhr.* Acta Ped. S. 165. Vol. VI. Fasc. 2.

Die Versuche wurden an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Kälbern, Ferkeln, Katzen und Hunden angestellt. Lebertran wurde in reinem Zustande und als Emulsion mit Gummiarabikum in Dosen von 0,1—10 ccm pro Kilo Körpergewicht gegeben. Lebertran wurde teils mittels Magensonde, teils durch Pipette beigebracht.

Die klinischen Veränderungen wechselten beträchtlich bei verschiedenen Tierarten.

Bei Kälbern trat nach einer Dosis von 0,6—1,6 ccm pro Kilo Körpergewicht Apathie, Durchfall, Polyurie, Ekzem und Herzstörungen auf. Mäuse blieben längere Zeit ungeschädigt, gegen Ende der Untersuchungsperiode zeigten einige Ödeme und Exophthalmus. Funktionsströmungen des Herzens wurden bei Ratten und Hunden, selbst bei kleinen Dosen von 0,4 ccm pro Kilo Körpergewicht, nachgewiesen. Bei einer Dosierung von 0,1 ccm pro Kilo Körpergewicht trat bei keiner Tierart eine Schädigung auf.

Anatomisch waren besonders Pigmentatrophien des Herzens im Vordergrund. Versuche, die schädlichen Komponenten des Lebertrans darzustellen, führten zu keinem Erfolge. *R. Cahn.*

Changes in the Heart throw the presence of Cod-Liver-Oil in the food. Effect of Cod-Liver oil by Deficiency in Vitamin B. (Veränderungen des Herzens infolge der Anwesenheit von Lebertran in der Nahrung. Die Wirkung von Lebertran bei Mangel von Vitamin B.) Von *Axel Höjer.* Med.-chem. Institut *Lund*, Acta Ped. Vol. VI, Fasc. 2. S. 180.

Fütterung von großen Mengen Lebertran bei Ratten ergab bei sonst vollständiger Nahrung keine Herzveränderung. Bei einer gleichzeitig B-vitaminarmen Nahrung fanden sich dagegen schwere atrophische Veränderungen des Herzens. Verf. neigt zu der Ansicht, daß eine Überdosierung eines Vitamins bei Mangel anderer Vitamine schädlich wirkt. *R. Cahn.*

Aktivierung von Cholesterinderivaten und verwandter Stearine durch Ultraviolettbestrahlung. Von *A. F. Heß* und *A. Windaus.* Proc. exp. Biol. and Med. 1926. XXIV. 171.

Dihydrocholesterol und Dihydrophytosterol können durch Bestrahlung mit Ultraviolettlicht nicht aktiviert werden, während dies mit Cholesterolazetat (ein ungesättigter Cholesterinester) gelingt. Die Doppelbindung im Cholesterinmolekül scheint also bei der Aktivierung von ausschlaggebender Bedeutung zu sein.

Nun wurden mit folgenden bestrahlten Substanzen Versuche angestellt: β-Cholesterol, Hetero-Cholesterol, α-Phytosterol, Cholesteril-Chlorid, Cholesterilaminazetat, Cholesten, Pseudocholesten, Cholesteril, Cholestan, Cholestanol, Cholestenon, Stigmasterol, α-Amyrol, Cholesteryläther, Cholesteroldibromid, Cholesterolozonid, Apocholiksäure. Bei keinem dieser Körper ist die Aktivierung gelungen. *Schiff*-Berlin.

Verunreinigung als Faktor bei der Aktivierung des Cholesterins mit Ultraviolettstrahlen. Von *A. F. Heß* und *Windaus.* Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1927. XXIV. 369.

Ein durch wiederholtes Umkristallisieren gereinigtes Cholesterin konnte nicht aktiviert werden. Dies führte zu dem Gedanken, daß vielleicht nicht das Cholesterin selbst, sondern gewisse mit dem Cholesterin eng verbundene Verunreinigungen durch die Bestrahlung aktiviert werden. *Schiff*-Berlin.

Aktivierung des Ergosterols durch Ultraviolettbestrahlung. Von *A. F. Heß* und *Windaus.* Proc. Soc. exp. Biol. and med. 1927. XXIV. 461.

Das aus Seife hergestellte Ergosterol ist ein optisch aktives Sterin mit drei Doppelbindungen und einem Hydroxylradikal. Nach halbstündiger

Bestrahlung wurde die Substanz in Leinsamenöl suspendiert und Ratten verfüttert. Sie erwies sich bereits in einer Menge von 0,003 mg pro die als wirksam, während die wirksame Menge von bestrahltem Cholesterol 1 mg beträgt. *Schiff*-Berlin.

Beziehungen zwischen photographischer und antirachitischer Wirkung. Von *Hermann Vollmer*. Klin. Woch. 1927. S. 17.

Eine Reihe von bestrahlten und unbestrahlten Ölen zeichnen sich durch starke photographische Wirksamkeit aus, ohne daß sie im Tierversuch auch nur die geringste antirachitische Wirkung ausüben. Auch für das Cholesterin muß jeder Wesenszusammenhang zwischen photographischer und antirachitischer Wirksamkeit abgelehnt werden. *Kochmann.*

Über das Ergosterin und seine antirachitische Wirksamkeit bei Säuglingen. Von *H. Beumer* und *C. Falkenheim*. Klin. Woch. 1927. S. 798.

Je 5 mg Ergosterin in 5 ccm Alkohol gelöst wurden unter Luftabschluß im Quarzröhrchen 30—45 Minuten in 20 cm Abstand bestrahlt. Die vollständige Umwandlung des Provitamins in das Vitamin ist in dem Zeitpunkt vollzogen, in dem keine Digitoninfällung mehr zu beobachten ist. Röntgenbestrahlung hat auf die Digitoninfällbarkeit des Ergosterins keinerlei Einfluß, eignet sich also wohl auch nicht zur Behandlung der Rachitis. Das bestrahlte Ergosterin wurde in unbestrahltem Rapsöl oder in Triolein gelöst, in Dosen von 2—3 mg täglich, rachitischen Kindern im Alter von 3 Monaten bis zu 2 Jahren verabreicht. Die Kinder lagen in dunklen Zimmern, Nahrung: zitronensaure Vollmilch; die Versuche wurden im Februar angestellt. In allen Fällen wurde klinische Heilung innerhalb 10—20 Tagen beobachtet. Entsprechend besserte sich der blutchemische und Röntgenbefund. Auffallend war auch die rasche Besserung der statischen Funktionen und der Stimmung. *Kochmann.*

Ist das antirachitische Vitamin des Lebertrans ein bestrahltes Ergosterin? Von *A. Adam*. Klin. Woch. 1927. S. 1289.

Alkoholische Extrakte von Lebertran sind mit abnehmender H-Ionenkonzentration dunkler gefärbt. Im Spektrum der Quecksilberdampflampe geben die sauren Extrakte ein Spektrum, das mit dem des bestrahlten Ergosterin weitgehend übereinstimmt. Sie zeigen auch im Rattenversuch starke antirachitische Wirkung, während die der alkalischen Extrakte gering ist. Durch Neutralisieren ändert sich das Spektrum des sauren Extraktes nicht. Auch die Digitoninfällung bleibt im sauren und neutralen Extrakt erhalten. Durch Bestrahlen des sauren Extraktes mit der Quarzlampe bei Luftzutritt ändert sich das Spektrum im Sinne größerer Durchlässigkeit. Wahrscheinlich wird hierbei das Vitamin durch Oxydation zerstört. Mit Tierkohle läßt sich die ganze digitoninfällbare Substanz adsorbieren. Das Spektrum des Insulins „Tetewop" ist dem des bestrahlten Ergosterins auffallend ähnlich. *Kochmann.*

Über den Versuch einer Ergosterinbilanz. Von *H. Beumer*. Klin. Woch. 1927. S. 941.

Ein Brustkind bekam in einer Vorperiode täglich 10mal 30 g entrahmte Frauenmilch mit 1 ccm Olivenöl, in der Hauptperiode in dem Olivenöl gelöst täglich 0,1 g Ergosterin an vier aufeinanderfolgenden Tagen, in der Nachperiode das gleiche wie in der Vorperiode. Die gesammelten

Stühle wurden mit Alkohol extrahiert und vom Extrakt jeweils eine Hälfte eine Stunde lang mit der Höhensonne in 20 cm Abstand bestrahlt. Die Differenz der Digitoninfällung in beiden Extrakthälften wurde als Ergosterin berechnet. Von den verfütterten 400 mg Ergosterin wurden im Stuhl nur 147 mg wiedergefunden. Verf. nimmt an, daß der größte Teil des Restes im Körper gespeichert worden ist. Dafür sprechen auch Versuche mit Stichlingen, die 4 Wochen lang mit cholesterinreichem Eigelb gefüttert und in den letzten 10 Tagen vor der Untersuchung ohne Nahrung in frischem Wasser gelassen wurden. Diese Tiere wiesen gegenüber den natürlich ernährten Kontrolltieren einen um das Doppelte erhöhten Cholesteringehalt auf. *Kochmann.*

Das antirachitische Vitamin. Von *Friedrich Holtz.* Klin. Woch. 1927. S. 535.

Aus dem Ergosterin wird durch Bestrahlung mit ultravioletten Strahlen ein chemisch noch nicht ganz klar definierbares Sterin gewonnen, das durch Oxydation leicht zerstört wird und nach seiner spezifischen Wirksamkeit im Rattenversuch als das antirachitische Vitamin D anzusprechen ist. Das Ergosterin, das aus dem Mutterkorn dargestellt wird, wird als Provitamin angesprochen. Schon Dosen von 0,001 mg pro Ratte erwiesen sich als antirachitisch wirksam. Gegenwärtig sind Behandlungsversuche an Kindern in verschiedenen deutschen Kinderkliniken im Gange, auf deren Resultate man gespannt sein darf. *Kochmann.*

Aktivierung von Nahrungsmitteln durch Ultraviolettbestrahlung ohne Geschmacksverschlechterung. Von *Ferdinand Rohr* und *Otto Karl Schultz.* Klin. Woch. 1927. S. 64.

Die Geschmacksverschlechterung bestrahlten Milchfetts soll durch beschleunigte Zersetzung der in ihm enthaltenen Proteine bedingt sein. Eiweißfreie Öle sollen ihren Geschmack nicht einbüßen. Die Verfasser hoffen mit eiweißfreiem bestrahlten Milchfett volle antirachitische Wirkung zu erzielen. *Kochmann.*

Ultraviolettbestrahltes enteiweißtes Milchfett (Nachtrag). Von *Ferdinand Rohr* und *Ottocarl Schultz.* Klin. Woch. 1927. S. 1240.

Die in der Arbeit der Verfasser in der Klin. Woch. 1927, S. 848, angedeuteten prophylaktischen Versuche mit dem Präparat „G 110" haben zu vollem Erfolge geführt (klinisch, blutchemisch, röntgenologisch und histologisch). Das Präparat kommt unter dem Namen „Liposterin" in den Handel. *Kochmann.*

Therapeutische Versuche mit bestrahltem Ergosterin. Von *Paul György.* Klin. Woch. 1927. S. 580.

Die tierexperimentellen Versuchsergebnisse von *Windaus* werden bestätigt. Aber es gelang auch, die kindliche Rachitis und Tetanie mit täglichen Dosen von 2—4 mg bestrahltem Ergosterin in der gleichen Zeit zu heilen, wie mit Quarzlampenbestrahlungen. Auch ein Fall von Osteomalacie wurde günstig beeinflußt. Kontrollversuche mit inaktivem Cholesterin verliefen negativ. Das bestrahlte Ergosterin wurde von den Kindern gern genommen. *Kochmann.*

Vitamin E und Eisenassimilation. Von *N. Simmonds, E. Becker* und *Mc Collum.* Journ. amer. med. Ass. Vol. 88, Nr. 14, 1927.

Das Vitamin E (früher X genannt) beeinflußt die Eisenassimilation. Das frühzeitige Absterben der Rattenföten bei Ernährung der Mutter-

tiere mit einer E-vitaminarmen Kost, beruht wahrscheinlich auf einer Störung des Eisenstoffwechsels. Bei graviden Frauen sollte auf die Zufuhr des E-Vitamins geachtet werden. — Unter den Eisensalzen erwies sich das Ferrizitrat als wesentlich wirksamer als das Ferrosulfat. Die Nahrung wird komplettiert durch Öl aus Weizenkeimlingen. Vitamin E ist reichlich in der Leber enthalten. *Schiff*-Berlin.

Geht das D-Vitamin in die Milch über? Von *Mc Collum, Simmonds, Becker* und *Shipley*. Amer. Journ. dis of childr. Vol. 33. 1927. S. 230.

Das häufige Vorkommen von Rachitis auch bei Brustkindern spricht dafür, daß ihnen mit der Muttermilch nicht genügend D-Vitamin zugeführt wird. — Die Tierversuche der Verff. ergaben, daß wenn den Muttertieren während der Gravidität und in den ersten zwei Wochen der Laktation Lebertran in entsprechenden Mengen verfüttert wird, daß die jungen Tiere dann bis zu einem gewissen Grade gegen Rachitis geschützt sind. Das Vitamin D geht also in die Muttermilch über. Wenn das Muttertier mit einer entsprechenden, aber vitaminarmen Kost gefüttert wird, so fällt der Schutz für die jungen Tiere weg. *Schiff*-Berlin.

Ultraviolettbestrahltes, enteiweißtes Milchfett, ein wirksames, wohlschmeckendes Antirachitikum. Von *Ferdinand Rohr* und *Otto Karl Schultz*. Klin. Woch. 1927. S. 848.

Durch rachitogene Kost erkrankte Ratten wurden durch Zufütterung von täglich $^1/_{10}$ g enteiweißten, ultraviolettbestrahlten Milchfetts klinisch, blutchemisch und röntgenologisch innerhalb 20 Tagen geheilt. Auch die Versuche bei rachitischen Säuglingen waren erfolgreich, obwohl sie durch interkurrente Infektionen sehr erschwert waren. Ausreichend war eine tägliche Menge von 15 g. Das Präparat soll gut schmecken und keine Verdauungsstörungen hervorrufen. Es beeinflußte aber die Anämie der Rachitiker nicht. *Kochmann*.

Die Wassermannsche Reaktion in der Milch der Wöchnerin. Von *H. G Rottmann* und *Herm. Franken*. Klin. Woch. 1927. S. 66.

Die Reaktion ist nur in Verbindung mit den Reaktionen im Blut verwertbar und technisch schwierig. 3,6 % unspezifische Reaktionen. *Kochmann*.

Sur l'appréciation de la sécrétion lactée de la mère-nourrice. (Abschätzung der Milchsekretion bei der nährenden Mutter.) Von *F. Abramson*. Rev. franç. de Péd. Band II. Heft 6. Dezember 1926.

1924 hat *Moll* in der Wiener medizinischen Wochenschrift eine Arbeit veröffentlicht, in der er, sich stützend auf die Behauptung, daß eine Milch sezernierende Brust wärmer ist als die Umgebung, folgenden Satz aufgestellt: „Der Temperaturunterschied einer gut arbeitenden Brust und der Achselhöhle schwankt zwischen 0,4 bis 1 Grad. Die Temperaturdifferenz hört auf, wenn die Milchsekretion sistiert." *Abramson* hat den Satz an einem großen Material stillender Frauen nachgeprüft und zwar an Frauen mit guter, mit schwindender Milchsekretion, an solchen, die infolge Operation nur eine Brust geben konnten, und an Patientinnen, deren Temperatur infolge fieberhafter Erkrankungen schon in der Achselhöhle über 37 Grad betrug. Er bestätigt die Angaben *Molls* in vollem Umfang und hält eine Sekretion, bei der die Temperaturdifferenz 0,3 und mehr beträgt, in jedem

Falle für ausreichend. Ist überhaupt kein Temperaturunterschied feststellbar, so kann die Frau nicht nähren. Die Differenz von 0—0,2 trifft man sowohl bei solchen Frauen, die eine genügende, als auch bei solchen, die eine ungenügende Milchsekretion haben. Praktisch sind die Ergebnisse wichtig in allen Fällen, in denen sich die Mutter zur Stillung des Kindes für unfähig hält. Klärt man die Mutter über das Temperaturphänomen auf und zeigt ihr an Hand des Thermometers ihre Stillfähigkeit, so hat man in die Behandlung einen psychischen Faktor von nicht geringer Bedeutung eingeführt. *Herta Götz.*

III. Physikalische Diagnostik und Therapie, Strahlenkunde.

Light-Treatment surgical Tuberculosis. (Lichtbehandlung bei chirurgischer Tuberkulose.) Von *Henry Gauvain*, Krüppelhospital Alton u. Hayling Island). The Lancet, 9. April 1927.

Verf. schließt sich den Untersuchungen von *Leonard Hill* und *Argyll-Campbell* an, daß die Steigerung des Grundumsatzes, die nach Sonnenbestrahlung erfolgt, der Exposition der unbekleideten Haut mit kalter Luft zuzuschreiben ist. Diese Grundumsatzsteigerung erfolgt sowohl im Schatten wie in der Sonne und ist größer im Winter als im Sommer. Der höhere Grundumsatz im Gebirge hängt mit dem längeren Aufenthalt in der Kälte zusammen.

Eine Steigerung des Grundumsatzes darf nur in für das Individuum angepaßten Grenzen stattfinden, um nicht schädlich zu wirken. Insbesondere wird die protrahierte Einwirkung der Kälte abgelehnt. Bei geeigneten Patienten ist eine kürzere Exposition, wie es bei Seebädern möglich ist, vorzuziehen. In der Pigmentation nach Sonnenbestrahlung sieht Verf. eine Schutzvorrichtung, eine längere Exposition von Licht und Kälte zu vertragen. *R. Cahn.*

Modificazioni della formula ematologica consecutive all' eliotherapia e loro valore prognostico nella tuberculosi infantile. (Der Einfluß der Heliotheraphie auf die Blutformel, und ihr prognostischer Wert für die Tuberkulose.) Von *D. Angarano*-Neapel. La Pediatria. 1926. H. 24. S. 1349.

Bei der Sonnenbehandlung finden sich gegenüber der reinen Luft- und Lichtkur folgende hämatologischen Veränderungen: Geringere Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins, dagegen schnellere und stärkere Vermehrung der Lymphozyten, Leukozyten und Eosinophilen.

Als günstig für die Prognose einer äußeren Tuberkulose wird angesehen: Normale oder vergrößerte Eosinophilenzahl, Lymphozytose und Rechtsverschiebung bzw. normales Arnethsches Schema. Gegenteilige Befunde brauchen noch keine schlechte Prognose zu bedeuten.

K. Mosse.

Excellents résultats fournis par les rayons ultra-violets dans un cas de tuberculose pulmonaire diffuse et febrile du premier age. (Ausgezeichnete Resultate mit künstlicher Höhensonne bei einem Fall von fieberhafter Lungentuberkulose des Kleinkindes.) Von *Georges Schreiber, P. Duhem* und *Copin-Lecoque*. Arch. de méd. des enfants. Bd. 30. H. 4. April 1927.

Ein dreijähriges Mädchen, Kind gesunder Eltern, erkrankt an Bronchopneumonie, deren spezifischer Charakter zuerst nicht erkannt wird, obwohl

das Kind in unmittelbarer Nähe seines Großvaters gelebt hat, der ein halbes Jahr nach der Erkrankung an offener Tuberkulose gestorben ist. Hohe Temperaturen, Abmagerung, diarrhoische, schleimige Stühle und endlich das Röntgenbild, neben physikalischen Befunden an der Lunge und positive Tuberkulinprobe führen zu der Diagnose: Tuberkulose. Neben diätetischen Maßnahmen kommt nur noch Behandlung mit künstlicher Höhensonne in Anwendung, in zwei Monaten 25 Bestrahlungen. Die Temperatur wurde normal, Gewichtszunahme in einem halben Jahr 2 kg, Verschwinden der blassen Hautfarbe, völliges Sistieren der Durchfälle, röntgenologisch fortschreitende Besserung des Lungenbefundes.

Herta Götz.

L' azione dei raggi ultravioletti sull' apparato glicoregolatore dei bambini. (Die Wirkung der Ultraviolettstrahlen auf den Zuckerregulierungsapparat der Kinder.) Von *U. Ferri*. Pavia. Riv. D. Clin. Ped. 1927. Nr. 4. S. 217.

Der Verf. stellte Untersuchungen über den Blutzucker in den ersten 3—4 Stunden nach Höhensonnenbestrahlung an. Nach schwachen Bestrahlungen wird der Blutzuckerspiegel gesenkt, während er nach intensiven Bestrahlungen zu steigen pflegt.

Die Reaktion des Blutzuckerspiegels nach Adrenalininjektion verläuft beschleunigt und intensiver unter der Einwirkung von Ultraviolettbestrahlung.

Die alimentäre Hyperglykämie wird sowohl durch die spezielle Konstitution des Individuums wie auch durch die Bestrahlung beeinflußt. Im allgemeinen sind die Reaktionen auf kleine Bestrahlungsdosen größer, als auf langdauernde Bestrahlungen. *K. Mosse.*

Sul valore del metodo radiotermoterapico nel trattamento della poliomielite anteriore acuta. (Über den Wert der Röntgen-Diathermiebehandlung der Poliomyelitis ant. acuta.) Von *E. Castronovo*-Messina. La Pediatria. 1927. H. 2. S. 57.

Bei der kombinierten Röntgen-Diathermiebehandlung der Heine-Medinschen Krankheit konnte der Verfasser keine eindeutigen Resultate erzielen; jedenfalls war eine Behandlung drei Monate nach Beginn der Erkrankung völlig erfolglos. *K. Mosse.*

Sorveglianza dell' intubato ed estubazione. (Überwachung des Intubierten und Extubation.) Von *B. Trambusti*-Florenz. Riv. d. Clin. Ped. 1927. H. 4. S. 266.

Um das Abbeißen des mit dem Tubus verbundenen Fadens zu verhindern, empfiehlt Verf. dessen Umwickelung mit Heftpflaster.

K. Mosse.

Die Pneumonephrographie, ein Beitrag zur Pathogenese der chronischen Säuglingspyurie. Von *Jakob Jahr* und *Walter Hirsch*. Klin. Woch. 1927. S. 595.

Einstich in Höhe der 12. Rippe am seitlichen Rande des geraden Rückenmuskels bis zur Tiefe von 2—2,5 cm. Dann Einblasen von etwa 150 ccm Sauerstoff (beim Säugling) in das Nierenlager. Sofort anschließend Röntgenaufnahme. Die Konturen der Niere zeichnen sich scharf ab, etwaige Vergrößerungen sind meßbar, Konkremente genau lokalisierbar. Bei

Fällen sehr lange dauernder Pyurie ist die Methode zu empfehlen, zumal sie ungefährlich sein soll. Ihr diagnostischer Wert ist allerdings beschränkt; mehr als eine Beteiligung der Niere kann sie nicht beweisen.

Kochmann.

IV. Physiologie und Pathologie des Neugeborenen und Säuglings.

Über die Entwicklung des Neugeborenen bei Erkrankung der Mutter. Klin. Woch. 1927. S. 206.

Absolute Kontraindikation gegen die Brusternährung war nur manifeste Tuberkulose. Bei Pneumonie und Eklampsie der Mutter ging die Stillfähigkeit auf ein Drittel zurück. Die meisten Kinder gediehen trotz schwerer Erkrankung der Mutter gut, ein Kind einer Frau mit Nephropathie bekam Krämpfe und Albuminurie. *Kochmann.*

Das Hämogramm des Neugeborenen. Von *Gierthmühlen* und *Jeß.* Klin. Woch. 1927. S. 353.

In den ersten Lebenstagen Leukozytose mit Linksverschiebung, die sich bis zum 3. Lebenstage ziemlich rasch zurückbildet. Beim Frühgeborenen außerdem relative Lymphozytose und kernhaltige rote Blutkörperchen. Im mütterlichen Blut ist die Linksverschiebung unmittelbar post partum hochgradiger als im kindlichen Blut. Ursache der Linksverschiebung sind vielleicht hormonelle Stoffwechselprodukte. *Kochmann.*

Äußere Hitze als Ursache von Fieber bei Kindern. Von *K. Dodd* und *J. Wilkinson.* Journ. amer. med. ass. Vol. 88. Nr. 11. S. 787. 1927.

Bei starker Sommerhitze kann auch bei sonst gesunden Säuglingen Temperatursteigerung und große Unruhe beobachtet werden, die sofort schwinden, wenn man die Kinder in einen Raum von normaler Temperatur bringt. *Schiff*-Berlin.

L'ammoniaca nelle feci dei lattanti. (Das Ammoniak in den Säuglingsstühlen.) Von *A. Piccioli*-Pisa. Riv. D. Clin. Ped. 1927. S. 531. Nr. 8.

150 Untersuchungen an 5 Kindern unter verschiedenen Bedingungen. Beim gesunden Kind ist der Gesamtammoniakgehalt des Stuhls 0,08 bis 0,12 g-Proz., der Gehalt an freiem Ammoniak 0,005—0,007 g-Proz. Bei Verfütterung reiner oder wenig verdünnter Milch springen die Ammoniaktiter auf 0,15—0,20 g-Proz. bzw. 0,009—0,012 g-Proz., Zahlen, die eine erhebliche Fäulnis im Darm anzeigen. Eiweiß und Eigelb erhöhen nur im Anfange den A.-Gehalt des Stuhls. Zugleich mit der Vermehrung des A. findet man eine Verminderung des Wachstums oder eine Abnahme.

K. Mosse.

La funzione secretrice dello stomaco nel lattante. (Die Magensekretion beim Säugling.) Von *D. Moggi*-Florenz. Riv. d. Clin. Ped. 1927. Nr. 6. S. 361.

Der Magenchemismus von 24 gesunden Säuglingen wurde studiert und gefunden, daß drei Stunden nach der Mahlzeit der Magen des Säuglings noch nicht völlig leer ist. Die Gesamtazidität bei Nüchternheit liegt unter dem für die Kaseinverdauung notwendigen Säuregrad, sie steigert sich aber in der zweiten Phase der Verdauung. Die freie Säure ist immer ungenügend für die Verdauung des Kaseins. Bei der Spasmophilie findet sich immer Hyperazidität, während bei Erbrechen durch Überfütterung Hypazidität gefunden wurde. Bei der einfachen Dyspepsie ist der Magen-

chemismus nicht gestört. Bei den Athrophikern liegen die Sekretionsverhältnisse im Magen ähnlich wie beim Gesunden. *K. Mosse.*

Le scléroedéme génito-suspubien du nouveau-né. (Das suprapubische Sklerödem der Neugeborenen.) Von *P. Woringer.* Rev. franç. de Péd. Band 2. Nr. 1. April 1926.

Im Verlaufe von drei Jahren ist es dem Verfasser gelungen, sechs Fälle zu sammeln, bei denen ein Ödem beobachtet wurde, das in Form eines Dreieckes auftrat. Seine Grenzen waren beiderseits die Inguinalfalten und nach oben eine Horizontallinie, die in Höhe des Nabels verlief. Es war unmöglich, in der befallenen Region die Haut in Falten abzuheben. Fingerdruck blieb jedoch nicht stehen. Die Diagnose ist einfach, die Prognose auch ohne jede Behandlung gut. Ätiologie und Pathogenese dieser Affektion sind noch unklar. Wichtig für die Entstehung scheinen zwei Punkte zu sein: es wurden nur Knaben befallen und von diesen nur Frühgeburten. *Herta Götz.*

V. Physiologie und Pathologie des älteren Kindes.

Schicksal ungenügend behandelter Fälle von kindlicher Lues. Von *Fr. Stern.* Klin. Woch. 1927. S. 1235.

Sechs Fälle kongenitaler Syphilis, die im Säuglingsalter mit manifesten Symptomen ganz ungenügend behandelt worden waren, wurden nach 3—12 Jahren nachuntersucht. Nur zwei von ihnen hatten noch deutliche Zeichen von Syphilis, die anderen vier waren klinisch und serologisch vollständig symptomfrei. Sie befanden sich in sehr gutem Ernährungszustande. Darin sucht der Verf. die Ursache der spontanen Ausheilung der Erkrankung. *Kochmann.*

Studio sul „Favismo" nei bambini. (Untersuchung über die Bohnenkrankheit bei Kindern.) Von *G. Macciotta*-Sassari. Riv. d. Clin. Ped. 1926. H. 11. S. 721.

Der Verf. beschreibt ein in Sardinien bekanntes, durch den Genuß von Saubohnen (vicia faba) oder durch Durchschreiten von blühenden Saubohnenfeldern hervorgerufenes schweres Krankheitsbild, das schon wenige Stunden nach dem Insult auftritt, und dessen Hauptsymptome in Ikterus, Hämoglobinurie und Anämie bestehen. Die sieben mitgeteilten Krankengeschichten von Kindern unter 10 Jahren zeigen, daß der Verlauf der Erkrankung schwerer ist, als beim Erwachsenen.

Mit dem Blut der Erkrankten angestellte Untersuchungen ergaben: Hämolytische Eigenschaften des Serums lassen sich in vitro nicht nachweisen. Der „Eiweißquotient" ist wie beim akuten Malariaanfall umgekehrt, der Blutzucker ist vermehrt, Cholesterin, Kalzium, Magnesium vermindert. Kalium und Natrium normal. Die Zahl der roten Blutkörperchen sinkt häufig bis zu 1 Million, zahlreiche rote Zerfalls- und Jugendformen. Lymphozytose.

Fast immer finden sich bei den Kindern schwere Erscheinungen von Seiten des Nervensystems und des Magen-Darmtraktus.

Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser Erkrankung um eine Anaphylaxie, die besonders familiär aufzutreten scheint und von der Mutter auf das Kind vererbbar ist. Malaria scheint dieser Anaphylaxie die Wege zu ebnen, während Lues und Tuberkulose ohne jeden Einfluß sind. *K. Mosse.*



Äugigkeit und Händigkeit. Von *A. Esser*-Düsseldorf. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 78. 1927. S. 332.

Aus einer Beobachtung bei einem schielenden Kinde ließ sich folgern, daß dieser Fall von Linkshändigkeit nicht zentral von seiten des Gehirnes, sondern peripher von seiten eines Auges bedingt ist, und daß er in Zusammenhang steht mit dem geringeren Sehvermögen des rechten Auges (als Wirkung einer Ursache). Wurde nämlich dem 3jährigen Mädchen das besser sehende linke Auge verbunden, so wurde die rechte Hand benutzt. Blieb der Verband fort, so trat sofort wieder die Linkshändigkeit in Erscheinung. Auch Versuche, die daraufhin bei anderen Fällen angestellt wurden, deuten darauf hin, daß Äugigkeit und Händigkeit voneinander abhängen. Wenn ein Kind im frühen Lebensalter anfängt, die linke Hand zu bevorzugen, so soll dies dem Arzt ein Hinweis sein in der Richtung, daß das rechte Auge beginnt, schwachsichtig zu werden. Er soll sofort eine fachärztliche Untersuchung veranlassen. *Werner Bab*-Berlin.

Variazoni stagion-ali del fenomeno del facciale nella seconda infanzia. (Jahreszeitliche Schwankungen des Fazialis-Phänomens in der zweiten Kindheit.) Von *E. de Micheli*- Mailand. Riv. d. Clin. Ped. 1927. H. 2. S. 97.

An 2600 Schülern wurden Untersuchungen zu verschiedenen Jahreszeiten ausgeführt. Zieht man das Mittel aus den gesamten Untersuchungen, so fand sich das Phänomen bei 17,4 % der Landkinder und 26 % der Stadtkinder. Vom Herbst zum Winter stieg die Zahl der Phänomene an, um im Frühjahr ihren Höhepunkt zu erreichen und zum Sommer wieder auf ihre Ausgangswerte zurückzukehren. Ein Zusammenhang zwischen nervöser Veranlagung und Fazialisphänomen besteht wohl immer, dagegen lehnt die Verf. einen solchen mit der Spasmophilie ab. Die Häufungen des Phänomens zum Winter möchte die Verf. mit den ungünstigeren Lebensbedingungen der Kinder im Winter erklären (mangelnde Besonnung und Bewegung). *K. Mosse.*

Étude sur l'étiologie de la méningite tuberculeuse cliniquement primitive chez l'enfant de 2 à 15 ans. (Studie über die Ätiologie der tuberkulösen Meningitis beim Kinde zwischen 2 und 15 Jahren.) Von *R. Debré* und Mlle. *Crémien-Alcan.* Rev. franç. de Péd. Band II. Heft 5. November 1926.

In guter Übereinstimmung mit den Arbeiten von *Armand-Délille* und *H. Eliasberg,* die sich auch auf die Prozentzahlen erstreckt, kamen Verfasser zu der Überzeugung, daß im Gegensatz zur chronischen Tuberkulose die Infektionsquelle bei der tuberkulösen Meningitis der Kinder nur in ungefähr 50 % der Fälle gefunden werden kann. Ein zweiter Gegensatz besteht darin, daß die chronisch tuberkulösen Kinder in der überwiegenden Mehrzahl einem tuberkulösen Milieu entstammen, was bei der tuberkulösen Meningitis meist nicht der Fall ist, bei ihr genügt ein kurzer Kontakt mit einem Bazillenhuster. Die Latenzzeit, d. h. das Intervall zwischen Infektion und Krankheitsausbruch, ist kurz. Während die als anergierend bekannten Infektionskrankheiten, die kongenitale Lues usw. keine Rolle spielen, kommt eine große Bedeutung der Jahreszeit zu, insofern, als die Kurve der Erkrankungen an Meningitis im Frühjahr steil ansteigt. *Herta Götz.*

Über Wachstumshemmungen im Kindesalter. Von *J. Rosenstern.* Klin. Woch. 1926. S. 1874.

1. Endogene Wachstumsstörungen:
   a) allgemeine Wachstumshemmung bei normalen Proportionen. Mikrosomie, Miniaturtyp;
   b) Kleinwuchs mit frühinfantilen Proportionen, meist zwischen dem 5. und 8. Jahr. Knochenkernentwicklung meist verzögert. In der späteren Schulzeit Nachwachsen. Ursache wahrscheinlich endokrin. Hormonbehandlung aber bisher erfolglos;
   c) Hypotrophie, Hypoplasie. Allgemeine Unterwicklung sämtlicher Gewebe, vielleicht Keimschädigung durch Alkohol, Lues, Tuberkulose, Röntgenstrahlen. Geringe Resistenz gegenüber Infekten. Meist Neuropathen. Therapeutisch unbeeinflußbar, aber spontane Besserung möglich.
2. Exogene Wachstumsstörungen:
   a) infolge von Ernährungsstörungen. Auch hier spielt oft ein konstitutionelles Moment mit;
   b) infolge anderer chronischer Krankheiten, wie Tuberkulose, Lues, Herzfehler;
   c) dystrophischer Infantilismus. Hochgradigste Störung der gesamten körperlichen und geistigen Entwicklung auf Grund der unter b genannten Ursachen.

Die verschiedenen Arten des eigentlichen Zwergwuchses sind absichtlich in dieser Arbeit nicht besprochen. *Kochmann.*

VI. Infektionskrankheiten, Bakteriologie und Serologie.

Bakteriolyse in Vitro. Von *Hans Fernbach.* Klin. Woch. 1926. S. 2407.

Wenn zum Nachweis von Typhusagglutininen im menschlichen Blutserum dieses frisch nach der Blutentnahme anstatt nach 24stündigem Absetzen gebraucht wurde. trat in den Röhrchen mit den stärkeren Serumverdünnungen ($^1/_5$—$^1/_{40}$) fast vollständige Klärung der durch den Bakterienzusatz getrübten Lösung ohne jeden Bodensatz ein. Dies Phänomen zeigten aber nur Immunsera, nicht Normalsera. Da nach 24stündigem Stehen des Serums die bakteriolytische Fähigkeit verschwindet, ist anzunehmen, daß im Serum Änderungen der physikalischen Struktur eintreten, die als Komplementschwund anzusprechen sind. *Kochmann.*

Über den Verwendungsstoffwechsel der Diphtheriebazillen. Von *H. Braun* und *K. Hofmeier.* Klin. Woch. 1927. S. 699.

Es gelang, Diphtheriebazillen auf folgendem künstlichen Nährboden unter Erhaltung der vollen Virulenz zu züchten:

Na_2SO_4 0,5 g, $MgSO_4$ 0,005 g, KH_2PO_4 0,05 g, K_2HPO_4 0,15 g, asparaginsaures Natrium 0,5 g, Cystin 0,0125 g, essigsaures Natrium 0,5 g, aqua bidestill. ad 100 g. Das Cystin ist für die Diphtheriebazillen lebensnotwendig. *Kochmann.*

Contributo allo studio del meccanismo della vaccinoterapia, comportamento della velocita di sedimentazione delle emacie nello shock vaccinico. (Beitrag zum Studium des Wirkungsmechanismus der Vakzinetherapie, Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit im Vakzineshock.) Von *Giuffré* und *Sconzo.* La Pediatria. 1927. H. 2. S. 127.



Beim Typhus, Paratyphus und beim Mittelmeerfieber findet man eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit, der weder ein diagnostischer, noch ein prognostischer Wert zukommt.

Treibt man bei Gesunden Vakzineprophylaxe, so zeigen diese während der Dauer und nach der Vakzinereaktion keine Änderung der Senkungsgeschwindigkeit. Impft man dagegen Typhus-, Paratyphus- und Melitensiskranke mit spezifischer Vakzine, so zeigen sich deutliche Änderungen der Senkungsgeschwindigkeit: Bei den Kranken, bei denen man eine Desensibilisierung mit einer einzigen Injektion erzielt, findet sich während des Vakzineshocks eine Verlangsamung, nach diesem eine Beschleunigung der Senkungsreaktion. Kranke, bei denen zwei und mehr Injektionen erforderlich sind, zeigen ein umgekehrtes Verhalten. *K.* Mosse.

Vaccination intradermique contre la variole. (Intradermale Pockenimpfung.) Von *Bussel* und *R. Stankiewiez*. Rev. franç. de Péd. Band II. Heft 3. 1926.

Bei 80—100facher Verdünnung der Kuhpockenlymphe gibt die intradermale Methode ausgezeichnete Resultate. Der Allgemeinzustand der Kinder bleibt gut, die Temperaturen normal, bei Säuglingen beobachtet man keine Gewichtsstürze, die Kinder können gebadet werden, häßliche Narben werden vermieden, ebenso Komplikationen, Infektionen treten nicht auf. Auch Nebenpusteln kommen nicht zur Beobachtung; bei allen Kindern exsudativer Diathese und bei Tuberkulösen, bei Trägern chronischer Dermatosen ist die intradermale Impfung die Methode der Wahl. In Epidemiezeiten kann man auf diese Weise selbst Kinder, die mit akuten Hautkrankheiten behaftet sind, schützen. *Herta Götz.*

Ricerche sulla ripruduzione sperimentale della poliomielite anteriora acuta. (Untersuchungen über die experimentelle Reproduktion der akuten Poliomyelitis ant.) Von *G. Jemma*-Neapel. La Pediatria. 1926. H. 24. S. 1363.

Bei einer großen Zahl von Kaninchen, denen Liquor von an Heine-Medinscher Krankheit leidenden Kindern (Entnahme am 3. bis 5. Krankheitstag) injiziert wurde, trat ein Krankheitsbild auf, das durch tonisch-klonische Krämpfe und bisweilen Zittern charakterisiert war und mit dem Tode endete. Das gleiche Krankheitsbild zeigte sich bei Tieren, denen eine Gehirnemulsion von solchen Tieren injiziert wurde, die unter dem oben geschilderten Symptombild zugrunde gegangen waren. Bei manchen so behandelten Tieren kam es zu keinem eigentlichen Kranksein, sondern nur zu Gewichtsabnahmen. Das Gehirn letzterer Tiere war aber für andere, denen es injiziert wurde, pathogen. Bei der Autopsie des Gehirns der Tiere fanden sich: regelmäßig Veränderungen der Meningen, in der grauen Substanz des Gehirns und Kleinhirns und auch in der weißen Substanz punktförmige Hämorrhagien, und polynucleäre Infiltrate. Weniger deutliche Veränderungen fanden sich in der Brücke und im Bulbus.

Injektion von nach dem zehnten Krankheitstage entnommenen Liquor rief bei den Tieren keine Veränderungen hervor.

Verf. glaubt damit die Übertragbarkeit des Virus auf Kaninchen nachgewiesen zu haben. *K. Mosse.*

La fièvre de Malte dans la première enfance. (Maltafieber in der ersten Kindheit.) Von *Francesco*. Lo Presti-Seminerio. Arch. de méd. des enfants. Bd. 29. Nr. 12. 1926.



Von 45 an Maltafieber erkrankten Kindern betrafen 6 Fälle Kinder im Alter von 0—2 Jahren. Unregelmäßiges, remittierendes Fieber, gastro-intestinale Störungen, Blässe der Haut und Schleimhäute und Milzschwellung gaben in allen Fällen Anlaß zur Blutuntersuchung, die auf Maltafieber positiv war. Einige Fälle zeigten gleichzeitig Malaria-Plasmodien im Blut. Die Diagnose ist nicht immer leicht; ein Kind machte den Eindruck, als sei es an Amöben-Ruhr erkrankt, bei einem anderen standen Hautblutungen im Vordergrund der Erscheinungen. Wenn auch eine spezifische Therapie bisher nicht gefunden ist, so sind die Ergebnisse mit der unspezifischen Proteinkörpertherapie und mit Einspritzungen von Arsenobenzol befriedigend.

Herta Götz.

Vakzinebehandlung der Vulvovaginitis gonorrhoica bei Kindern. Von *L. V. Blanco* und *Villazon*. Amer. Journ. dis. Childr. Vol. 32, Nr. 6. 1926. S. 805.

Die Autovakzine enthielt nicht nur Gonokokken, sondern auch Koli-, Staphylo- und Streptokokken, die ebenfalls aus dem Fluor gezüchtet wurden. 5 Kinder erhielten die Vakzine subc. injiziert. Es erfolgte eine rasche Heilung (2—4 Wochen). *Schiff*-Berlin.

Die Dickprobe. Von *A. Toomey-Braun-Halperin*. Amer. Journ. dis. child. Vol. 33. Nr. 2. 1927. S. 197.

Die Dickreaktion ist das beste Mittel, um die Scharlachimmunität zu prüfen. Wird das Toxin gekocht, dann kommt es in der Regel nicht zur Pseudoreaktion. Wenn die Kontrolle eine Reaktion verursacht, so schwindet diese im allgemeinen innerhalb von 24 Stunden. *Schiff*-Berlin.

Die klinischen Symptome bei der Scharlachimmunisierung. Von *Georg Jacobsohn*, *I. Jundell* und *Nils Lönberg*. (Allg. Kinderheim, Stockholm.) Acta Ped. Vol. VI. Fasc. 2. S. 251.

Immunisierungsversuche mit 100, 250 und 1000 Toxineinheiten in Intervallen von einer Woche waren häufig von scharlachähnlichen Symptomen gefolgt. Es wurde kaum die Hälfte der positiven Dickreaktionen in negative umgewandelt.

Die klinischen Erscheinungen bestanden häufig in scharlachähnlichen, manchmal sogar typischen Scharlachexanthemen. öfters mit Fieber, Erbrechen und Kopfschmerzen. *R. Cahn.*

Per un' epidemia di „quinta malattia“ (eritema infettivo). (Über eine Epidemie von fünfter Krankheit [Erythema infectiosum]). Von *G. Taccone*-Mailand. Riv. d. Clin. Ped. 1927. H. 3. S. 145.

In einer Mailänder Schule wurde eine Epidemie von 15 Fällen von Erythema infectiosum beobachtet. Es wurden bei dieser Epidemie alle Prodromal- oder Allgemeinerscheinungen vermißt. Das Exanthem war die einzige Manifestation der Krankheit. Bei einigen Fällen fand sich im Urin Phosphaturie. Zytologischer Blutbefund normal. Alle Versuche einer aeroben oder anaeroben Kultur des Erregers mißlangen. Der Verf. hält die fünfte Krankheit für eine Krankheit sui generis. *K. Mosse.*

A case of Erythema nodosum following Small-pox. (Ein Fall von Erythema nodosum nach Windpocken.) Von *William L. Tullis*. The Lancet, 26. März 1927.

Kasuistische Mitteilung über einen Fall von Windpocken bei einem 6 jährigen Mädchen, bei dem etwa 3 Wochen nach Einlieferung ins Krankenhaus typische Knötchen von Erythema nodosum auftraten. *R. Cahn.*



Méningitis aigue par la bacille de Pfeiffer chez les nourrissons. (Akute Meningitis, hervorgerufen durch den Pfeifferschen Bazillus bei Säuglingen.) Von *C. Pelfort*. Arch. de Méd. des Enf. Bd. 30. Nr. 3. 1927.

Das klinische Bild der Meningitis (M.), hervorgerufen durch den Pfeifferschen Bazillus, unterscheidet sich nicht von den akuten eitrigen Pneumokokken-, Meningokokken- und Streptokokken-Meningitiden. Die Prognose war in den vom Verf. beobachteten Fällen infaust. Die Krankheitsdauer schwankte zwischen 1—18 Tagen, gerechnet vom Beginn der ersten Erscheinungen. Im Liquor cerebrospinalis finden sich reichlich polynukleäre Leukozyten, Pfeiffersche Bazillen und Albumosen. In Montevideo (Uruguay) scheint die Pfeiffersche Meningitis die anderen Formen der eitrigen Meningitis an Häufigkeit zu übertreffen. *Herta Götz.*

Contributo alla terapia della sepsi piogena. (Beitrag zur Behandlung der pyogenen Sepsis.) Von *M. Giuffre*-Palermo. La Pediatria. 1927. H. 1. S. 1.

Empfehlung der Vakzinotherapie bei allen Formen der Sepsis, da durch diese eine Desensibilisierung des Körpers herbeigeführt werde. Der Autovakzine sind mit homologen Stämmen hergestellte Vakzinen vorzuziehen. Die Desensibilisierung ist durch das Fehlen der Reaktion auf parenterale Einführung des Bakterieneiweißes charakterisiert, und ist eine Begleiterscheinung der klinischen Heilung. *K. Mosse.*

Proposta di un nuovo methodo per la terapie medica dell'empiema pleurico diplococcico nel bambino. (Vorschlag für eine neuartige medikamentöse Behandlung der durch Diplokokken verursachten Empyems der Kinder.) Von *C. Cocchi*-Florenz. Riv. d. Clin. Ped. 1927. H. 6. S. 410.

Von der bekannten Tatsache ausgehend, daß Pneumokokken durch gallensaure Salze gelöst werden, stellte der Verf. Untersuchungen über die Veränderung des Pneumokokkus im Eiter durch gallensaure Salze an. Er fand, daß bei einer Konzentration von 0,25% Natriumtaurocholat im Eiter die Konturen der Diplokokken unscharf wurden, einzelne gequollen erschienen, und daß der Bakterienleib mit Löffler-Methylenblau ungleichmäßig gefärbt wird. Bei einer Konzentration von 0,5% waren diese Erscheinungen noch deutlicher, bei 1,25% trat vollkommene Lyse der Pneumokokken ein. Bei der letzten Konzentration wurde der Eiter schleimartig und hellte sich auf.

Bei experimenteller Kaninchensepsis mit Pneumokokken wurde festgestellt, daß bei einem 2,5 kg schweren Tier 0,5 g gallensauren Salzes intravenös injiziert gut vertragen wurden.

Die Behandlung der Pneumokokkenempyeme beim Kinde wurde so vorgenommen, daß zunächst der Eiter entleert und hierauf mit Kochsalzlösung gespült wurde. Hierauf wurden je nach Größe des Kindes 1—1,5—2 g taurocholsaures Natron in 10 ccm Wasser gelöst in den Pleuraraum injiziert. Fast immer wurde schon nach der ersten, spätestens aber nach der zweiten oder dritten Waschung plus Injektion der Eiter steril. Ist ein Empyem abgekapselt, so muß die Injektion natürlich in den abgekapselten Teil erfolgen.

Bei den Fällen, bei denen außer dem pleuralen Prozeß noch Pneumonie bestand, schien der Einfluß auch auf diese günstig.

Es werden 6 behandelte Fälle mitgeteilt, aus denen man einen durchaus günstigen Eindruck entnehmen muß. *K. Mosse.*

Vaccinoterapie e vaccinoptofilassi antipertossica. (Keuchhustentherapie und -prophylaxe mit Vakzinen.) Von *O. Pellegrini*-Verona. La Pediatria. 1927. H. 2. S. 71.

Behandelt wurden 81 Fälle mit einer Bordet-Gengou-Vakzine, von denen angeblich hierdurch 51,3% geheilt, 29,8% gebessert wurden, während 19% unbeeinflußt blieben.

18 Kinder, die unter schlechten hygienischen Verhältnissen den Kontakt mit Keuchhustenkranken ausgesetzt waren, wurden prophylaktisch mit Vakzine gespritzt. Nur 2 von ihnen erkrankten. *K. Mosse.*

Über Nachweis und Bedeutung syphilitischer Reagine im Fruchtwasser. Von *Ernst Nathan*. Klin. Woch. 1927. S. 21.

Bei 28 luesfreien und 5 wegen Lues behandelten Müttern war die Wassermann-Reaktion im Fruchtwasser negativ. In 7 Fällen von seropositiver Lues der Mutter war sie fünfmal positiv, zweimal negativ. *Kochmann.*

Kongenitale Lues. Von *A. Buschke* und *Martin Gumpert*. Klin. Woch. 1927. S. 263.

Kurze kritische Besprechung der Symptomatologie der kongenitalen Lues. Die Zahnveränderungen werden auf eine Hypoplasie des Zwischenkiefers zurückgeführt. Die meisten als charakteristisch bezeichneten Formveränderungen der Zähne sind nicht diagnostisch verwendbar, da sie auch bei anderen Erkrankungen vorkommen. Die Untersuchung der Schwangeren in Anstalten sollte obligatorisch sein und sich auf die serologische Untersuchung des Blutes und die klinische Fahndung auf Lymphdrüsenvergrößerungen erstrecken.

Über die Vererbung der Syphilisimmunität wissen wir nichts Sicheres. Das Profetasche Gesetz ist bedeutungslos. Der Ehekonsens kann erst nach 4—5 jähriger Symptomfreiheit gegeben werden.

Syphilis der Mutter ist kein Grund zur Unterbrechung der Schwangerschaft. Zum Schutz des ungeborenen Kindes ist aber bei jeder syphilitischen Mutter antenatale Behandlung unbedingt notwendig. Verff. warnen bei diesen Behandlungen vor Salvarsan wegen der Gefahr der Provokation frühzeitiger Nerven- und Gefäßlues. Sie behandeln ausschließlich mit Wismut, möglichst vom 2.—3. Schwangerschaftsmonat bis zur Geburt jeden 3. Tag mit 2—3 wöchigen Pausen nach jeder 20. Spritze.

Die typischen Hautsymptome der kongenitalen Lues werden in letzter Zeit immer seltener. Dagegen errechneten die Verff. aus allen einschlägigen Publikationen mindestens 30 % Kinder mit erkranktem Liquor. Sie halten die allzu intensive Behandlung der kongenitalluetischen Kinder, besonders mit Salvarsan, nicht für vorteilhaft, da durch sie die natürlichen Schutzkräfte zu sehr gehemmt werden. Die floriden Symptome, auch die Rezidive haben keine schlechte Prognose. Bösartig sind nur die Erkrankungen des Nervensystems. Auch die Kinder sollen nur mit Wismut behandelt werden. Im Berliner Virchowkrankenhaus ist bei dieser Behandlung die Mortalität ständig gesunken: 1922: 72%, 1923: 55%, 1924: 44,25: 30,5%. Über die Dauererfolge der Behandlung ist noch kein abschließendes Urteil möglich. Interessant ist aber, daß von 100 Kindern paralytischer Väter bzw. Mütter 94 völlig erscheinungsfrei waren, obwohl sie nie behandelt

worden waren. Bei zehn von diesen wurde das Blut untersucht: neunmal war die WaR. negativ, einmal schwach positiv. *Kochmann.*

Ein Fall von hochgradiger aktiver Bronchialdrüsentuberkulose und Paratrachealdrüsentuberkulose bei einem 16jährigen Kinde. Von *Nüssel.* (Aus der Kinderheilstätte Waldesheim, Düsseldorf, Grafenberg.) Beitr. z. Klin. d. Tub. 69, 505. 1926.

Kasuistische Mitteilung, die, mit Rücksicht auf das Alter der Patientin, sehr bemerkenswert ist. *Opitz.*

Étude sur l'étiologie de la tuberculose de la deuxième enfance. (Über die Ätiologie der Tuberkulose in der zweiten Kindheit.) Von R. *Debré* und *F. Cordey.* Rev. franç. de Péd. Bd. 1. Heft 2. August 1925.

Erkrankt ein Kind zwischen 5 und 15 Jahren an chronischer Tuberkulose der Knochen, Gelenke oder Lungen, so war es dem Kontakt mit einem tuberkulös infizierten Individuum ausgesetzt. Beim großen Kinde schwankt die Latenzzeit, d. h. die Periode zwischen Kontakt und Ausbruch der Tuberkuloseerkrankung, je nach ihrer Lokalisation. Sie beträgt für Knochenherde ein Jahr, für die chronische Lungentuberkulose ist sie bedeutend länger. Ein zufälliger Kontakt mit einem Bazillenhuster genügt schon zur Hervorbringung einer Miliartuberkulose und einer tuberkulösen Meningitis. Eine große Bedeutung zur Erklärung dieser verschiedenen Tatsachen kommt der Allergie zu. Die Schwere eines einmaligen Kontaktes, der eine akute Tuberkulose auszulösen vermag, erklärt sich dadurch, daß es sich um Kinder handelt, bei denen keine früheren schwächeren Infektionen immunisierend gewirkt haben. Die relativ geringere Schwere der Familienkontakte erklärt sich aus den häufigen immunisierenden, kleinen Infekten, die der massiven Superinfektion vorangegangen sind. Entwickelt sich die Tuberkulose in einem verhältnismäßig frühen Zeitpunkt der Allergie, so resultiert daraus eine äußere Tuberkulose (Stadium 2). Liegt eine ältere Immunität vor, so entwickelt sich eine chronische Lungentuberkulose (Stadium 3), so daß für die Lokalisation der Zeitpunkt wichtig ist, weil er die Reaktionsänderung des Organismus bestimmt. Der Zusammenhang der anergisierenden Erkrankungen und der chronischen Tuberkulose der zweiten Kindheit scheint von geringerer Bedeutung, als allgemein angenommen wird. Ihr Nichtzusammentreffen ist die Regel. *Herta Götz.*

Le Reazioni tubercoliniche nel reumatismo articolare e nell' eritema nodoso. (Tuberkulinreaktionen beim Gelenkrheumatismus und beim Erythema nodosum.) Von *L. Magni*-Bologna. Riv. d. Clin. Ped. 1927. H. 1. S. 27.

Zu den Krankheiten, die eine Anergie gegen Tuberkulin hervorrufen, muß man nach den Untersuchungen des Verf. auch den chronischen und subchronischen Gelenkrheumatismus rechnen, doch besteht während seines Verlaufs keine Neigung zur Generalisierung der Tuberkulose. Die Befunde wurden erhoben, indem die Prozentzahl der *Pirquet*-Negativen unter den Gelenkrheumatismuskranken dem durchschnittlichen Prozentsatz der *Pirquet*-Negativen in dieser Altersklasse gegenübergestellt wurde. Bei Erythema nodosum fanden sich 20,9% *Pirquet*-Negative. *K. Mosse.*

Hans Schelble †.

Am 10. Oktober ist Prof. Dr. *Hans Schelble* im Alter von 50 Jahren unerwartet verschieden. Er erlag einem Typhus, an dem er kurz nach seiner Rückkehr vom Budapester Pädiaterkongreß erkrankt war.

Hans Schelble stammt aus Baden und ist aus der Freiburger Medizinischen Universitätsklinik hervorgegangen. Er leitete als Oberarzt des damaligen Poliklinikers *de la Camp* das seiner Zeit noch der Medizinischen Klinik unterstehende Kinderhospital und hat sich daselbst auch für Kinderheilkunde habilitiert. Seine pädiatrische Ausbildung verdankt er in erster Linie *Czerny*, an dessen Breslauer Klinik er längere Zeit hospitierte, und *Salge*, der 1909 die inzwischen selbständig gewordene Freiburger Kinderklinik übernahm. 1911 wurde ihm die Leitung des Vereinskinderkrankenhauses in Bremen übertragen, das nach dem Kriege verstaatlicht wurde. Eine größere Anzahl von Arbeiten gibt uns Aufschluß über seine wissenschaftliche Tätigkeit. Die umfangreichste ist seine Habilitationsschrift, die sich mit bakteriologischen Untersuchungen der Darmflora und mit pathologisch-anatomischen Studien der Darmwand und der großen Bauchdrüsen bei den Ernährungsstörungen der Säuglinge befaßt. Er hat auch bereits 1908 die Verwendung von subkutanen Injektionen von Menschenblut bei schweren Anämieformen im Kindesalter empfohlen, zu einer Zeit, wo in Deutschland noch kein Pädiater an Blutzufuhr als Anämiebehandlung dachte. Des weiteren seien seine Arbeiten auf dem Gebiete der Tuberkulose erwähnt. In Bremen mußte die eigene literarische Tätigkeit mehr und mehr zurücktreten, da ihn die soziale Fürsorge sehr in Anspruch nahm. Daß *Schelble* trotzdem produktiv mitzuarbeiten verstand, zeigen seine eigenen Beiträge aus der Bremer Zeit und die Arbeiten seiner Assistenten. So führte er das Narkophin in die Behandlung der diphtherischen Kehlkopfstenosen ein. Mit sicherem Blick erkannte er, welche Forschungsergebnisse praktische Bedeutung für die Medizin verhießen. Bereits 1914 prüfte er die aktive Immunisierung gegen Diphtherie nach *von Behring*, um die häufigen Infektionen der auf der Diphtheriestation tätigen Ärzte und Schwestern zu verhindern. Im selben Jahre ermöglichte ihm eine Stiftung die Anschaffung einer künstlichen Höhensonne und damit die Erfüllung eines schon lange gehegten Wunsches. Unermüdlich war *Schelble* auf dem Gebiet der sozialen Fürsorge tätig. Er richtete Mütterberatungsstellen ein, Säuglingskrippen und Kindergärten. So war *Schelble* für seine Assistenten das Vorbild eines Arztes, der völlig in seinem Berufe und in seinem großen Wirkungskreise aufging. Er war nicht der Vorgesetzte, sondern der ältere Kollege, der stets hilfreich zur Verfügung war und weniger durch viele Worte als durch Beispiel wirkte. *Hans Schelble* war ein stiller Mann, dem es nicht lag, sich in den Vordergrund zu stellen, sondern der sich stets mit natürlicher Bescheidenheit zurückhielt. So mag er von Fernstehenden häufig nicht richtig gewürdigt worden sein. Wer ihn näher kannte, wie seine Freunde und Assistenten, wird seine frühzeitige Abberufung aufrichtig bedauern und immer in Dankbarkeit und Verehrung seiner gedenken.

Opitz.

I.

(Aus der Universitätskinderklinik in Münster
[Direktor: Prof. Dr. *H. Vogt*].)

Untersuchungen über die Verbreitung der Ruhr im Kindesalter.

Von

Dr. S. BÜCHNER,
Assistenzarzt.

In der ersten Auflage des Handbuches von *Czerny-Keller* heißt es: „Dysenterie der Kinder ist bei uns eine sehr seltene Erkrankung.“ Die so ausgesprochene Anschauung erklärt sich daraus, daß zwar klinisch gar nicht selten der Verdacht auf Ruhr bestand, die daraufhin eingeleitete bakteriologische Untersuchung aber regelmäßig ergebnislos verlief. Die Ansicht von der Seltenheit der Bazillenruhr ist auch heute noch bei uns durchaus vorherrschend. Man erlebt es immer wieder, daß die Meldung von Ruhrfällen an zuständiger Stelle Erstaunen auslöst, weil mit ihrem Vorkommen so gut wie gar nicht gerechnet wird. Während des Krieges und in den ersten Jahren nachher ist zwar der bakteriologische Nachweis kindlicher Dysenterie häufiger als früher geführt worden. Doch hat man darin eine Folge der durch den Weltkrieg herbeigeführten Durchseuchung und der Änderung in der Lebensweise der Bevölkerung erblickt und glaubt vielfach, daß gegenwärtig, wo schon manches darin besser geworden ist, auch die Einschleppung aus dem Ausland kaum mehr in Betracht kommt, die Ruhr auch wieder so gut wie vollkommen verschwunden sei.

Wir haben inzwischen gelernt, daß der Versuch, Ruhrbazillen nachzuweisen, nur unter ganz bestimmten Bedingungen Aussicht auf Erfolg bietet. Wenn diese Bedingungen — Untersuchung frischen Stuhles und in den ersten Krankheitstagen — eingehalten werden, gelingt der bakteriologische Nachweis der Ruhr mit großer Sicherheit. Wir können jetzt auf Grund der neu gewonnenen Erfahrungen auch dem damaligen Standpunkt von *Czerny-Keller* nicht mehr zustimmen, wenn sie sagten: „Blut- und Eiterbeimengungen in den Fäzes genügen bei Kin-

dern nicht zur Diagnose einer Dysenterie. Auch sonst haben wir kein einziges klinisches Symptom, welches uns die echte Dysenterie von den dysenterieähnlichen Krankheitsbildern unterscheiden läßt. Nur im Falle einer Endemie kann, sobald die ersten Fälle sichergestellt sind, die Diagnose in jedem weiteren Falle mit großer Wahrscheinlichkeit gestellt werden.“ Gewiß können ruhrähnliche Krankheitserscheinungen bei Kindern auch einmal vorkommen bei einer Darmtuberkulose, einer Paratyphusinfektion u. a. Im allgemeinen aber läßt sich der Satz vertreten: Wenn ein Kind akut unter Fieber erkrankt und blutig-schleimige oder nur stark schleimige Stühle ausscheidet, so muß der Fall als Bazillenruhr angesehen und entsprechend behandelt werden. Zu dieser Auffassung sind wir berechtigt, weil in entsprechenden Fällen die bakteriologische Bestätigung mit großer Regelmäßigkeit gelingt, wenn nur unter entsprechenden Bedingungen gearbeitet werden kann. Selbst ein dauernd negativer Bazillenbefund darf bei klinisch sicherer oder wahrscheinlicher Ruhr die Diagnose nicht erschüttern.

Für den bakteriologischen Nachweis der Ruhr ist die Tatsache bedeutungsvoll, daß eine ganze Gruppe von Erregern in Betracht kommt. Unter den verschiedenen Stämmen wollte man lange Zeit nur dem nach *Shiga* und *Kruse* benannten eine erheblichere Bedeutung zuerkennen und bezeichnete die Gesamtheit der übrigen Stämme deshalb als Pseudodysenterie. Es hat sich aber herausgestellt, daß jedenfalls bei Kindern auch die sogenannten Pseudodysenteriebazillen schwerste und nicht selten tödliche Erkrankungen hervorrufen können, und daß sie außerdem sehr viel verbreiteter sind als die *Shiga-Kruse*-Bazillen. Auch die Ansicht, daß nur letztere im Gegensatz zu den Stämmen der Flexnergruppe imstande seien, ein Toxin zu bilden, hat sich nicht halten lassen.

Es ist viel Arbeit und viel Scharfsinn aufgewendet worden, um eine zuverlässige Abgrenzung der einzelnen Ruhrerreger voneinander zu finden. *Lentz* teilte sie ein nach ihrem Verhalten gegen verschiedene Kohlehydrate, *Kruse* nach serologischen Gesichtspunkten. Beide Verfahren sind unentbehrlich, aber in ihren Ergebnissen nicht völlig befriedigend. Denn das Vermögen der Kohlehydratverwertung wechselt beim gleichen Stamme, und auch das Agglutinationsvermögen erweist sich als abhängig von allerhand Bedingungen.

Wir haben zu unseren Agglutinationsprüfungen der verdächtigen Stämme eine größere Anzahl agglutinierender Sera

herangezogen, die wir zum Teil der Liebenswürdigkeit von Herrn Geh. Rat *Kruse* verdanken. Es muß betont werden, daß die Ergebnisse der Agglutinationsprüfungen nur mit starken Vorbehalten zu Rückschlüssen auf die Natur des Erregers verwertet werden dürfen. Die Sera greifen stark ineinander über, außerdem können häufig Titerschwankungen aus bisher nicht erkennbaren Ursachen beobachtet werden, so daß z. B. ein Stamm an einem Tage bis zur Grenze 1:400 agglutiniert wird, am nächsten oder übernächsten Tage aber bis zur Verdünnung 1:1600 oder 1:3200. Unter solchen Umständen besteht natürlich keine Sicherheit, daß ein fraglicher Bazillus der Gruppe angehört, von deren Serum er im Augenblick am stärksten agglutiniert wird.

Nach dem Ausfall unserer Agglutinationsprüfungen gewinnt man den Eindruck, daß der von *Kruse* als Pseudodysenteriestamm D bezeichnete Erreger die größte Verbreitung hätte. Ob es sich aber bei diesem nur um einen aus unbekannten Gründen besonders leicht agglutinierbaren Stamm handelt oder um einen solchen, der einen besonders wirksamen Anreiz für die Agglutininbildung im Körper ausübt, ist vorläufig nicht sicher zu entscheiden.

Die Heranziehung möglichst zahlreicher Stämme zur Agglutinationsprüfung behält trotzdem ihren großen Wert, weil damit die Aussicht wächst, in fraglichen Fällen Ruhrerkrankungen als solche sicherzustellen.

Für den Kliniker kommt es ja überhaupt weniger darauf an, zu wissen, welcher Stamm aus der Gruppe der Ruhrbazillen gerade vorliegt, als auf die Entscheidung, ob es sich um Bazillenruhr handelt, also um eine übertragbare Erkrankung von klinischer Sonderstellung.

Zum Nachweis der Ruhrbazillen im Stuhl sind folgende Punkte besonders zu beachten. Es muß Stuhl mit Hilfe eines Darmrohrs oder durch Spülung gewonnen, oder der frisch abgesetzte Stuhl sogleich verarbeitet werden. Ist das aus äußeren Gründen unmöglich, so soll der Stuhl unter Eiskühlung bis zur bakteriologischen Untersuchung verwahrt werden. Nur dann wird die Überwucherung der Ruhrbazillen durch Koli, die den Nachweis der Erreger vereiteln kann, mit Sicherheit ausgeschaltet. Unter Innehaltung dieser Bedingungen gelang *Hamburger* und ebenso *Breinl* der Nachweis der Ruhrbazillen noch beträchtliche Zeit nach Absetzung des Stuhls. Stark blutige Schleimflocken bieten die Gefahr, daß der Nachweis der Ba-

zillen durch die bakterizide Wirkung des Blutes beeinträchtigt werden könnte. Schleimflocken und Schleimhautfetzen sind vor dem Abimpfen in physiologischer Kochsalzlösung zu spülen. Gelingt der Nachweis der Ruhrbazillen nicht bei der ersten Untersuchung, so muß der Versuch mehrfach wiederholt werden, besonders wenn es sich um alkalische Stühle handelt. Die besten Ergebnisse liefern Endo- oder Drigalskiplatten. Auf dünne Aussaat und Prüfung möglichst zahlreicher verdächtiger Kolonien ist Wert zu legen. Zur Diagnose der Ruhr aus dem Krankenserum ist folgendes zu beachten. Die Agglutinationsprobe wird im Reagenzglas ausgeführt. Dabei sind möglichst viele verschiedene Stämme heranzuziehen: (*Kruse-Shiga;* Paradysenterie A, D, E, H, Y, Fl., zweckmäßig auch regelmäßig Typhus, Paratyphus A und B).

Man kann sich auch zur Vereinfachung eine Mischkultur von Paratyphusstämmen nach dem Verfahren von *Hilgermann* herstellen. Die Gefahr unspezifischer Reaktionen soll geringer sein bei Verwendung von Bakterienabschwemmungen, die mit Formalin behandelt sind. Auch feinflockige Agglutinationen sind zu beachten (Agglutinoskop). Bei frischen Krankheitsfällen kann die Verfolgung des Agglutinationsvermögens im Verlauf der Erkrankung zur Sicherung der Diagnose beitragen.

Unsere Untersuchungen konnten wir außer auf die Insassen der Klinik auch auf Kinder des hiesigen Säuglingsheims ausdehnen, wofür wir dem Leiter der Anstalt, Herrn Dr. *Schulte,* zu Dank verpflichtet sind. Auch den Herren Professor *Joetten,* Privatdozent *Sartorius* und Professor *Meyer* in Bremen danken wir vielfache Unterstützung.

Untersucht wurden insgesamt 337 Kinder verschiedenen Alters, von denen 160 klinisch ruhrverdächtig oder ruhrkrank, 166 darmgesund, und 29 zwar darmkrank, aber nicht ausgesprochen ruhrverdächtig waren. Aus Tabelle I geht die Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Lebensalter hervor. Eine Übersicht über die Befunde bei klinisch ruhrverdächtigen oder ruhrkranken Kindern gibt Tabelle II. Wie sie zeigt, konnte bei jüngeren Säuglingen und Kindern bis zu 2 Jahren der bakteriologische Nachweis der Ruhr nur in einer bescheidenen Zahl von Fällen erbracht werden. Erst vom zweiten Lebensjahre ab gelang dies in mehr als der Hälfte der verdächtigen Fälle. Für ältere Kinder gelten wohl die Zahlen, die *Davison* anführt, nach dem 50—60% der frischen Ruhrfälle bei Kindern bei wiederholter Untersuchung durch das Kulturverfahren sichergestellt

Tabelle I.

Untersucht wurden		Davon waren		
im Alter von		klinisch ruhrverdächtig oder ruhrkrank	darmkrank, aber nicht ruhrverdächtig	darmgesund
1/4 Jahr	46	28	15	3
1/2 "	50	31	7	12
3/4 "	46	30	4	12
1 "	37	30	1	6
2 Jahren	64	27	2	35
3—5 "	52	11	—	41
6—13 "	42	2	—	40
Erwachsene	18	1	—	17
Zusammen	355	160	29	166

Tabelle II.

Im Alter von	waren ruhrverdächtig oder ruhrkrank	Davon wurden bestätigt			Nicht bestätigt	Mithin	
		bakt. und serol.	nur bakt.	nur serol.		bakt. posit. insgesamt	bakt. oder serol. posit. insgesamt
1/4 Jahr	28	1	4	3	20	5 = 17,8 %	8 = 28,5 %
1/2 "	31	5	5	8	13	10 = 32,2 %	18 = 58,2 %
3/4 "	30	6	3	17	4	9 = 30 %	26 = 86,6 %
1 "	30	6	5	17	2	11 = 36,6 %	28 = 93,3 %
2 Jahren	27	14	1	11	1	15 = 55,5 %	26 = 96,2 %
3—5 "	11	5	—	6	—	5 = 45,4 %	11 = 100 %
6—13 "	2	1	—	1	—	1 = 50 %	2 = 100 %
Erwachsene	1	1	—	—	—	1 = 100 %	1 = 100 %
Zusammen	160	39	18	63	40	57 = 35,6 %	120 = 75 %

werden können. Da nach *Hamburger* bei Erwachsenen die Bazillen ausnahmslos gezüchtet werden konnten (100%), scheint sich mit zunehmendem Alter der Nachweis immer sicherer erbringen zu lassen. Vielleicht könnte dies Verhalten darin seine Erklärung finden, daß bei Kindern verhältnismäßig geringfügige Infektionen hinreichen, klinische Krankheitserscheinungen auszulösen und damit Veranlassung zur bakteriologischen Untersuchung zu bieten, während beim Erwachsenen nur starke Besiedlung des Darmes mit Ruhrbazillen das gleiche vermag.

Andererseits erscheint sicher, daß auch in einem nicht geringen Teil der Fälle, wo die Kultur der Ruhrbazillen aus dem Stuhl mißlingt, trotzdem eine Ruhrinfektion vorliegt. Das geht hervor aus dem Ergebnis der Agglutination mit dem Krankenserum. Schon im zweiten Halbjahr — im ersten Halbjahr ist das Vermögen der Agglutininbildung noch sehr gering ent-

wickelt — sind mit Hilfe der Agglutination mehr als die Hälfte der Fälle sicherzustellen, und mit Ende des ersten Lebensjahres versagt die Agglutination nur noch ausnahmsweise.

Als beweisend wurde der Ausfall der Agglutinationsprobe angesehen, wenn sie noch bei mindestens 1:200 erfolgte. Nur im ersten Vierteljahr erkannten wir noch das Ergebnis einer hundertfachen Serumverdünnung als beweiskräftig an. Vom vierten Lebensjahre ab war der Titer meist erheblich höher, von 1:800 bis 1:6400. Die hohen Agglutinationen wurden besonders mit dem Paradysenteriestamm D erhalten. In einer Anzahl von Fällen konnte bei Wiederholung der Agglutination nach einigen Tagen oder Wochen ein Abfall des Titers beobachtet werden. Ein völliges Verschwinden der Agglutination kam dagegen nicht vor, auch nicht bei monatelanger Verfolgung. Bei einigen Kindern, deren Serum gleich nach der Einlieferung in die Klinik erfolglos auf Agglutination geprüft war, konnten wir bei Auftreten einer Ruhrerkrankung während des Klinikaufenthaltes einen ansteigenden Titer verzeichnen, und zwar in einem Falle schon am ersten Krankheitstage, bei den andern am dritten oder vierten Tage.

Die meisten aus dem Stuhl gezüchteten Stämme konnten mit einem der uns zur Verfügung stehenden agglutinierenden Sera (Paradysenterie A, D, E, H, Y, Fl.) bis zu hohen Titern (1:3200 bis 1:6400) agglutiniert werden. Das gilt besonders von dem D- und E-Serum, nämlich je 18- bzw. 15mal, ohne daß, wie schon hervorgehoben, damit erwiesen wäre, daß diese betreffenden Abarten jeweils vorhanden und als Erreger anzusehen waren. Kulturell wurde z. B. der Stamm E durch die Indolprobe nur ein einziges Mal sichergestellt. Die echten *Shiga-Kruse*-Bazillen haben wir in keinem Falle züchten können, Agglutination unseres *Shiga-Kruse*-Stammes auch nur ausnahmsweise, im ganzen 3mal, beobachtet. Zwei der von uns gezüchteten Stuhlstämme waren mit keinem der verfügbaren Seren zu agglutinieren.

Aus dem Blute konnte trotz häufiger Versuche nur einmal ein Dysenteriebazillus gezüchtet werden, und zwar durch Galleanreicherung. Es handelte sich um ein 12jähriges Mädchen mit einer klinisch unzweifelhaften akuten Ruhr, die mit hohem Fieber und schleimig-blutigen Durchfällen einherging, das Allgemeinbefinden aber nur wenig beeinträchtigte. Aus Stuhl und Blut wurde ein Paradysenteriebazillus gezüchtet, der von unserem D- und E-Serum bis zu 1:6400 agglutiniert wurde.

Die Aussichten der Züchtung von Dysenteriebazillen sind wie bekannt am günstigsten bei frischen Krankheitsfällen. So gelang es uns einmal, bei sämtlichen acht auf einem Krankensaal untergebrachten und am gleichen Tage erkrankten Kindern den gleichen Paradysenteriebazillus beim ersten Versuch aus dem Stuhl zu züchten. Je weiter die Erstansteckung zurückliegt, um so schwieriger wird nach allgemeiner Erfahrung der Nachweis durch das Kulturverfahren.

Mit Hilfe des Kulturverfahrens wurden im Laufe von zwei Jahren insgesamt 56 Fälle bakteriologisch sicherer Ruhr im Kindesalter ermittelt. Wenn man die Bedeutung dieser Feststellung richtig würdigen will, so ist dabei zu berücksichtigen, daß sich einmal eine gewisse Zahl von Fällen dem Nachweis auf diesem Wege entzieht. Außerdem verfügt die Kinderklinik nur über eine recht kleine Säuglingsstation, auf der akute Magendarmerkrankungen zur Zeit unserer Untersuchungen durchaus nicht überwiegend vertreten waren. Eine Anzahl Fälle entstammt dem Säuglingsheim. Besonders zu betonen ist, daß sich unsere Fälle keineswegs auf die Stadt Münster beschränken, daß vielmehr eine Anzahl Kinder der ländlichen Umgebung entstammte. Danach muß als gesichert angesehen werden, daß die bakterielle Ruhr bei uns zu einer endemischen Krankheit geworden ist. Vermutlich ist sie das nicht etwa erst im Kriege geworden, sie war vielmehr, nach klinischen Beobachtungen zu urteilen, auch schon in der Vorkriegszeit, und zwar auch außerhalb ausgesprochener örtlicher Endemien dauernd vorhanden, wenn auch nicht als solche erkannt und gewürdigt.

Aus einer Arbeit von *Weise* aus dem Jahre 1926 ist zu ersehen, daß in der Leipziger Kinderklinik in den beiden vorangegangenen Jahren 63 bzw. 145 Ruhrerkrangungen zur Beobachtung kamen. Daß auch anderwärts mit den gleichen Verhältnissen zu rechnen ist wie bei uns, geht unter anderem aus einer Mitteilung von *Lawson Wilkins* hervor, die sich auf Baltimore bezieht. Es kamen dort unter 628 Kindern im Alter bis zu 2 Jahren, die während der Zeit von Anfang Juni bis Ende Oktober sorgfältig überwacht wurden, 253 Fälle von akuter Ernährungsstörung vor, von denen 48 als klinisch sichere und 33 als wahrscheinliche Ruhr bezeichnet werden mußten. Danach entfielen 19—32% der Durchfallserkrankungen auf Ruhr. Als Zweck seiner Mitteilung bezeichnet *Wilkinson* den Hinweis darauf, daß bazilläre Dysenterie in Baltimore im Kindesalter verbreitet und an der Sterblichkeit an Ernährungsstörungen er-

heblich beteiligt ist, und daß sie infolgedessen ernste Beachtung verdient vom Gesichtspunkt der Verhütung und Behandlung — eine Mahnung, die in gleicher Weise für unsere Verhältnisse zutrifft.

Ein sehr auffallendes Ergebnis erhielten wir, als wir unsere Untersuchungen auf Agglutinationsvermögen des Serums auch auf zur Zeit darmgesunde Kinder ausdehnten. Wie Tabelle III zeigt, hatten 73,4% aller Untersuchten Ruhragglutinine in ihrem Serum. Die Zahl der Agglutininträger stieg sehr rasch mit dem Lebensalter an, so daß mit einem Jahre schon 83,3% aller untersuchten Kinder nachweislich agglutinierten. Von Kindern im Alter von 6 Jahren und darüber wiesen sogar schon 90% Agglutinine gegen Dysenteriebazillen in ihrem Serum auf. Dabei wurden als beweiskräftig nur solche Agglutinationen anerkannt, die bei Serumverdünnungen von 1:200 und darüber auftraten.

Tabelle III.

Von den 166 Darmgesunden hatten		
im Alter von	Ruhragglutinine	keine Ruhragglutinine
1/4 Jahr	—	3
1/2 „	5 = 41,6%	7
3/4 „	4 = 33,3%	8
1 „	5 = 83,3%	1
2 Jahren	28 = 80,0%	7
3—5 „	33 = 80,4%	8
6—13 „	36 = 90%	4
Erwachsene	11 = 64,7%	6
Zusammen:	122 = 73,4%	44 = 26,6%

Tabelle IV.

Als Erreger wurden nachgewiesen	bakteriologisch	serologisch
Paradys. A	—	12 mal
„ D	32 mal	178 „
„ E	1 „	2 „
„ H	4 „	16 „
„ Schmitz	—	—
„ J	6 „	—
„ Fl	8 „	13 „
„ D und E	1 „	—
„ nicht agglutinabel	3 „	—
Kruse-Shiga	—	3 „
„ nicht agglutinabel	1 „	—
Typhus	—	3 „
Paraty A	2 „	—
„ B	1 „	—
Paradys. D und Paraty B	1 „	—

Bei der Beurteilung dieser Befunde ist gewiß zu berücksichtigen, daß es sich um Krankenhausinsassen handelt, die zumeist den ärmeren Kreisen der Bevölkerung entstammen. Andererseits kommt ein nicht geringer Teil der Kinder von außerhalb in die Klinik und stammt aus kleinen Städtchen oder vom Lande. Unsere Befunde geben also durchaus nicht etwa ein Bild, das nur für die Großstadtbevölkerung Gültigkeit hat.

Ähnliche Befunde wie wir hat auch *Widowitz* erhoben, der bei 140 älteren Kindern mit angeblich ruhrfreier Vergangenheit in 40% der Fälle Ruhragglutinine feststellen konnte. Bei Erwachsenen, wobei es sich allerdings in der Hauptsache um Krankenhausangestellte handelte, traf er Ruhragglutinine sogar fast ausnahmslos an. *Widowitz* kommt auf Grund seiner Befunde zu der Auffassung, daß der Nachweis von Ruhragglutininen ähnlich wie die Tuberkulinreaktion nur so viel besagt, daß der Betreffende mit Ruhr angesteckt ist, nicht aber, daß die Ansteckung auch zu einer ausgesprochenen Erkrankung geführt hat. Jedenfalls bleibt, wenn wir uns zu dieser Auffassung bekennen wollen, die Tatsache bestehen, daß die Ansteckung mit Ruhr in der Bevölkerung außerordentlich verbreitet ist, viel mehr als das im allgemeinen angenommen wird, und auf diesen Nachweis kam es uns bei unseren Untersuchungen wesentlich an.

Besonders angeführt sei noch, daß wir dreimal bei Ammenkindern, die in der ersten Lebenszeit zahlreiche schleimige Stühle, z. T. mit Beimengung kleiner Blutmengen, ausschieden, vorübergehend Agglutination in der Verdünnung 1:100—200 beobachtet haben, obwohl sonst mit dem Vorkommen der Agglutination im ersten Lebenshalbjahre kaum je gerechnet werden kann.

Anhangsweise soll noch kurz über einige Fälle von Infektion mit *Paratyphus* berichtet werden, die bei Gelegenheit der hier mitgeteilten Untersuchungen zur Beobachtung kamen.

Von Paratyphus B sahen wir drei Fälle, wovon einer wie ein leichter Abdomialtyphus ablief, während es sich bei den beiden anderen um die gastroenteritische Form handelte. Das eine dieser Kinder war 8 Tage vor der Aufnahme in die Klinik im Alter von 3/4 Jahren bei Absetzen von der Brust an heftigem Durchfall erkrankt und starb 3 Tage nach der Aufnahme, nachdem es zuletzt blutiges Erbrechen und Teerstühle aufgewiesen hatte. Im Stuhl wurden Paradysenteriebazillen gefunden, die vom E-Stamm in der Verdünnung 1:3200 agglutiniert wurden.



Aus der Milz des Kindes wurde nach dem Tode Paratyphus B gezüchtet. Der zweite Fall betraf ein 1½jähriges Kind, das 3 Wochen vor der Aufnahme an wäßrigem Durchfall erkrankt war und dabei angeblich 2½ kg an Gewicht eingebüßt hatte. Aus dem Stuhl des Kindes wurden bei wiederholten Untersuchungen Paratyphusbazillen B gezüchtet, und das Serum agglutinierte Paratyphus B in der Verdünnung 1:3200. Der Fall ging in Heilung aus.

Besonders bemerkenswert sind zwei Fälle, bei denen der bisher nur ausnahmsweise (von *Bossert* und *Leichtentritt*) als Erreger aufgefundene Paratyphus A angetroffen wurde. Beide Fälle lagen gleichzeitig in der Klinik, so daß ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen erscheint. Das eine der Kinder wurde im Alter von 4½ Monaten in die Klinik gebracht mit der Angabe, daß es seit 4 Wochen an Durchfall und an Husten erkrankt sei. Es fand sich bei ihm eine Pneumonie und eine schwere Pyurie mit starker sekundärer Anämie. Das Kind erlag seiner Erkrankung, obwohl die Anämie sich nach einer Bluttransfusion erheblich gebessert hatte. Einige Tage vor dem Tode wurde aus dem steril entnommenen Harn Paratyphus A gezüchtet. Der andere Fall von Paratyphus A betraf ein Zwillingskind, das im Alter von 14 Tagen wegen einer Meningomyelozele, über der die Haut schmierig belegt war, in die Klinik aufgenommen wurde und an einer eitrigen Meningitis starb. Im Ventrikelinhalt wurde einige Tage vor dem Tode Paratyphus A nachgewiesen.

Zusammenfassung.

1. Von 160 klinisch ruhrkranken und ruhrverdächtigen Kindern ließen sich bei bakteriologischer oder serologischer Prüfung im Alter von ½ Jahre schon die Hälfte, im Alter von 2 Jahren fast alle als ruhrkrank sicherstellen. Durch das Kulturverfahren konnte der Nachweis von Ruhrbazillen im Alter von ½ Jahr bei einem Drittel der Fälle, im Alter von 2 Jahren bei über der Hälfte der Fälle erbracht werden.

2. Aus diesen Befunden geht hervor, daß die Bazillenruhr auch jetzt einen erheblichen Anteil an den Ernährungsstörungen des Kindesalters hat.

3. Von 166 darmgesunden Kindern hatten im Alter von 1 Jahr vier Fünftel der Fälle Ruhragglutinine im Blut, von Kindern im Alter von 6—13 Jahren sogar 90%. Demnach gewinnt es den Anschein, daß die Ansteckung mit Ruhr erfolgen



kann, ohne daß es zu auffälligen Krankheitserscheinungen zu kommen braucht.

4. Es werden zwei Fälle mitgeteilt, bei denen beim Säugling Paratyphus A-Bazillen als Krankheitserreger nachgewiesen wurden.

Literatur.

Czerny, Ad., und *Keller, A.*, Des Kindes Ernährung usf. 1. Aufl. *2.* 329. 1917. — *Davison, W. C.*, A bacteriological and clinical consideration of bacillary dysentery in adults and children. Medecine, *1.* 389. 1922. — *Hamburger, R.*, Untersuchungen über Ruhr. III. Die Bakteriologie des Stuhles bei Ruhr und ihre Wertung. Ztschr. f. kl. Med. *86.* 202. 1918. — *Slawik, E.*, Serologische und klinische Beiträge zur Kenntnis der Dysenterie der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderh. *90.* 191 u. 194. 1919. — *Weise, K.*, Über die aktive Schutzimpfung gegen Ruhr im Säuglings- u. Kindesalter. Mtsschr. f. Kinderh. *33.* 1. 1926. — *Widowitz, P.*, Die Bedeutung der sogenannten Normalagglutination. Mtssehr. f. Kinderh. *29.* 509. 1925. — *Wilkins, L.*, The incidence of dysentery and diarrhea among white infants under two years of age. Am. Journ. Diseas. of Childr. *33.* 705. 1927.

II.

(Nach Berichten des ehemaligen Moskauer Olga-Kinderkrankenhauses [Chef der therapeutischen Abteilung: Prof. *A. A. Kissel*].)

Die Malaria bei Kindern.

Von

Dr. E. BELAJEWA,
Moskau.

In dem ehemaligen Olga-Kinderkrankenhaus sammelte sich ein Stationsmaterial auf, welches 119 Fälle der Malaria tertiana umfaßt. Ungeachtet der umfangreichen neuen und allerneuesten Literatur auf diesem Gebiete, haben wir dennoch eine Anzahl von Fragen, die noch nicht gelöst sind. Wir wollen nur auf die epidemiologischen Eigentümlichkeiten der Malaria tertiana hinweisen, durch welche sie sich, wie es scheint, von den zwei anderen Formen der Malaria unterscheidet; auf die Klinik der Malaria, die im ganzen genommen nicht gründlich genug studiert ist; auf die Frage der Behandlung der Malaria, die in der letzten Zeit besonders viel debattiert wird usw.

Unser Material umschließt 36 Jahre (1890—1925 einschließlich). Man sieht gleich, daß die auf jedes angeführte Jahr entfallende Zahl der Malariakranken nicht groß ist. Die maximale Zahl der Kranken fällt auf 1919, wo 12 Fälle der Malaria registriert wurden. In den anderen Jahren ergaben sich noch kleinere Zahlen. (Wir sprechen hier nicht von dem Ambulatorienmaterial, welches wahrscheinlich größere Ziffern aufweisen kann.)

Dem Alter nach lassen sich die Kinder folgenderweise gruppieren:

2 Jahre . .	2 Fälle,	8 Jahre . .	12 Fälle,
3 „ . .	1 Fall,	9 „ . .	9 „
4 „ . .	9 Fälle,	10 „ . .	21 „
5 „ . .	9 „	11 „ . .	15 „
6 „ . .	15 „	12 „ . .	12 „
7 „ . .	7 „	13 „ . .	6 „
		14 „ . .	1 Fall.

Wenn wir diese Ziffern auf Gruppen von drei Jahren teilen, so bekommen wir folgende Resultate:

von	1—3	Jahre (einschließlich)		 3	Fälle,
„	4—6	„	„	 33	„
„	7—9	„	„	 28	„
„	10—12	„	„	 48	„
„	13—14	„	„	 7	„
				119	Fälle.

Das heißt, die Kinder des jüngsten Alters erkranken an Malaria selten. (Es ist bemerkenswert, daß wir kein Material betreffs der Säuglinge haben.) Wie es scheint, weisen unsere Beobachtungen indirekt darauf hin, daß in der Großstadt Moskau die Bedingungen für die Anopheles ungünstig sind. Zwar hat sich während der Epidemie der letzten Jahre eine Ablenkung in dieser Richtung geäußert, und es wurden „zweifellose“ Fälle der Malariaansteckung in Moskau registriert. In unserem Material war unter den Fällen, wo der Ort der Ansteckung fixiert war, nur ein Fall der möglichen Ansteckung in Moskau verzeichnet: es war ein vierjähriges Kind, das in Moskau geboren und aus Moskau nie herausgekommen war, und das an der Malaria tertiana erkrankte. Gewöhnlich war die Malaria, mit welcher die Kinder ins Krankenhaus kamen, aus den unweit von Moskau liegenden Dörfern oder aus anderen Gouvernements und Städten gemäßigter Zone U.S.S.R. mitgebracht. Besonders häufig kamen Fälle aus dem Tombowschen Gouvernement, dann aus dem Gouvernement von Saratow usw. Die aus anderen Städten und Gouvernements eingelieferte Malaria betrug 70,5%, die aus den Moskauer Dörfern 28,4%.

Es ist bekannt, daß die Malaria tertiana ein Maximum der Erkrankungen im Frühling ergibt. Das ist eine auffallende epidemiologische Eigenschaft der Malaria tertiana, wodurch sie sich von der Malaria tropica und Malaria quartana auszeichnet. Als ein schönes Beispiel dieses sonderbaren Auftretens der Malaria tertiana führen wir hier die Berichte der Saratowschen Malariastation im Jahre 1923—24 an, wo das Vorhandensein von drei Arten der Parasiten eine anschauliche jährliche Kurve zeigt (Abb. 1).

An unserem Material sehen wir auch ein heftiges Ansteigen im Frühling und ein viel schwächeres im Herbst (Abb. 2).

Wir meinen, daß sich der Anstieg im Frühling erklären läßt: 1. aus Exazerbationen alter Krankheiten bzw. Rezidiven, und 2. aus neuen Erkrankungen, die mit einer langen Inkubation

während der Herbst- und Wintermonate verlaufen. Der Unterschied zwischen den Rezidiven und einer neuen Erkrankung läßt sich nur mit Hilfe der Anamnese feststellen [1]). Was die Möglichkeit einer langen Inkubation der Malaria tertiana betrifft, so wurde dieser Gedanke im Anfange des 20. Jahrhunderts zum ersten Male von russischen Autoren (*W. E. Predtetschensky, A. A. Kissel)* ausgesprochen und später von einer Reihe von

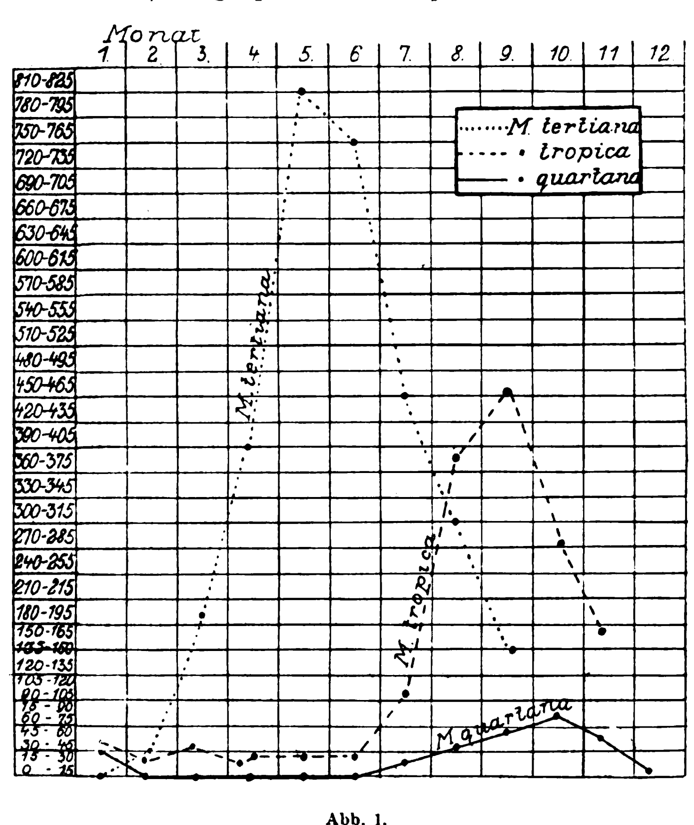


Abb. 1.

deutschen Gelehrten (*Mühlens, Kirschbaum, Schlaegel* 1917, 1918 und später) bestätigt. In unserem Material finden wir eine lange Inkubation bei 50% aller Frühjahrserkrankungen [2]).

[1]) Zweifelhaft kann man die Rezidive auf Grund einer Untersuchung des Blutes und eines Befundes von Gameten von einer neuen Krankheit unterscheiden. Nach der Meinung von *Mühlens* und auf Grund unserer eigenen Beobachtungen, kommen wir zu dem Schluß, daß man die Gameten im Blute der Neuerkrankten sehr früh finden kann.

[2]) *E. D. Belajewa,* Über die verlängerte Inkubationsperiode der Malaria. Die Medizinische Rundschau des Wolgagebietes. 1925.

Wir betrachten die Ansteckung durch überwinterte Mücken als zweifelhaft. Es ist nicht überflüssig zu erwähnen, daß die Möglichkeit des Überwinterns der Sporozoïden im Organismus der Mücke nicht festgestellt ist. Schwerlich können wir als Ursache des Frühjahrsanstieges die sogenannten „Parasitenträger" betrachten. Bei einer solchen Erklärung würden die Erkrankungen im Februar und März unverständlich bleiben. Die Ursachen, die der Zunahme der Frühjahrsmalaria günstig sind, sind noch nicht genau erforscht. Der größte Teil der Autoren

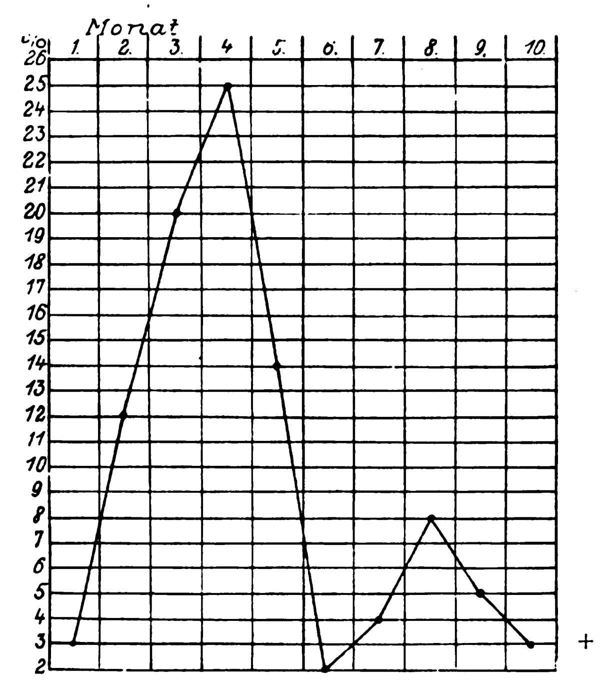


Abb. 2. Malaria tertiana im ehemaligen heiligen Kinderkrankenhaus.
+ keine neuen Erkrankungen.

verbindet diese Ursache mit der Wirkung der Sonnenstrahlen. Nach einer Bemerkung von Professor *A. A. Kissel* erwacht die Malaria tertiana mit den ersten Frühlingssonnenstrahlen.

Wenn wir uns der Klinik der Malaria zuwenden, so wollen wir vor allem den Satz unterstreichen, den schon vor langem *A. A. Kissel* ausgesprochen hat. Die Malaria ist eine chronische Krankheit. Mehrere Beobachtungen lassen uns glauben, daß die Malaria einige Jahre dauern kann,. indem sie den Kindern alle Kräfte nimmt und eine Anämie und Störung der Entwicklung verursacht. Der Verlauf der Krankheit kann in zwei Phasen

geteilt werden: die Periode heftiger Anfälle und die Periode der Beruhigung, die Zwischenanfallsperiode. Die letztere übertrifft bedeutend die Anfallsperiode durch die Dauer ihres Verlaufes. Die Zwischenanfallsperiode hat eine sehr wichtige praktische Bedeutung. Die Periode der heftigen Anfälle ist gegenwärtig besser studiert.

Bei allen Kindern verlaufen die Anfälle leichter als bei Erwachsenen, obwohl dabei alle drei Phasen des Anfalls vorhanden sind: das Fieber, die Hitze und der Schweiß. Der Anfall ist begleitet von Kopfschmerzen, manchmal Erbrechen, einem vollen Verlust des Appetits, schnellem Puls und Atmung. Die Dauer der Anfälle ist mannigfaltig — von 3 bis 10 Stunden. Gewöhnlich beginnen die Anfälle am Morgen, häufig sehr früh (um 1 Uhr in der Nacht), meistens um 5 bis um 12 Uhr morgens. Nach 3 Uhr nachmittag werden selten Anfälle beobachtet. Es gelang uns nur, einen Fall von Malaria tertiana zu sehen, bei dem die Anfälle um 5 Uhr abends anfingen und um 9 bis 10 Uhr abends endeten. Der Fall war der eines 10jährigen Knaben, welcher zum erstenmal im Herbst erkrankte, einige Morgenanfälle hatte und nach einer kurzen Zwischenanfallsperiode diese Abendanfälle bekam. Der Morgenanfall ist ein sehr wertvolles diagnostisches Zeichen. Obwohl in den allerneuesten Handbüchern der Malaria diesem Symptom eine gewisse Aufmerksamkeit geschenkt wird, wird es doch nicht genügend unterstrichen.

Nach unseren Beobachtungen wurden häufiger tägliche Anfälle notiert als Anfälle, die jeden zweiten Tag stattfinden; gewöhnlich aber bekamen die Anfälle einen irregulären Charakter. Die Kranken blieben während einiger Wochen und manchmal auch einiger Monate ohne therapeutische Intervention in Beobachtung. Die Temperaturkurven solcher Kranken geben uns interessante Beispiele eines selbständigen, natürlichen Verlaufes der Krankheit.

Ein konstantes Zeichen der Malaria ist die Vergrößerung der Leber und der Milz. Ganz eigentümlich für die Malariamilz ist ihre bedeutende Größe, Dichtigkeit, Dicke und ihre Form. Nach unseren Beobachtungen vergrößert sich die Milz allmählich in allen Richtungen und fällt hinunter wie ein ganz lose hängendes Organ. Deshalb halten wir die Perkussion des oberen Randes der Milz nicht für bedeutungsvoll. Bei der Feststellung des unteren Randes der Milz ist das sicherste Mittel die Palpation. Die Milz erscheint als ein Tumor mit einem dicken

abgerundeten Rand und liegt in der Gegend unter den Rippen. Gewöhnlich vergrößert sich die Milz sehr schnell, in einzelnen Fällen um 2—3 cm und noch mehr. Es kommt selten vor, daß eine vergrößerte Milz bis zur crista ossis ilei anterior superior hinunterfällt. Gewöhnlich überragte die Größe der Milz bei unseren Kranken um 4—5 cm den Rippenrand. Nichtsdestoweniger sehen wir in unserem Material, daß der Index Ross 3,3 beträgt. Wir sahen niemals bei der Malaria tertiana eine weiche und kleine Milz. Die Palpation der Milz verursacht gewöhnlich den Kindern keine Schmerzen.

Die absolute Bedeutung der vergrößerten Milz wird, so sonderbar es ist, noch von vielen Autoren bestritten. Es gibt keine Verständigung in der Frage, die ein so wichtiges, kardinales Symptom betrifft. Der Prozentsatz der negativen Resultate bei der Malaria ist nicht groß. Von der Zahl von 193 Stationskranken fand *Swenson*[1]) die Milz bei 188 Personen vergrößert. Professor *N. E. Kuscheff*[2]) sagt: „Außer wenigen Ausnahmen zeigt uns fast jeder der Malariafälle eine Vergrößerung der Milz.“

Was die Vergrößerung der Leber anbetrifft, so vermissen wir sie bei unserem Materiale nur in 11 Fällen. Dies kann von zufälligen Ursachen, vielleicht einer zufällig mißlungenen Untersuchung, abhängig gewesen sein. In den Fällen, wo das Durchtasten der Leber mehrere Male stattfand und durch mehrere Ärzte kontrolliert war, da gelang es immer, die Vergrößerung festzustellen. Gewöhnlich war die Leber dick und hart und reagierte ebenso schnell, wie die Milz, auf die Malariainfektion. Was die Vergrößerung der Leber und der Milz während des Anfalls und ihre nächstfolgende Verkleinerung in dem Stadium der Apiretie anbetrifft, so gelang es uns nicht, genaue Resultate zu bekommen.

Die Blässe und bräunliche Farbe der Haut erscheint bei den Malariakranken sehr früh. Etwas später bemerkt man eine leichte Gedunsenheit des Gesichtes, welche in Verbindung mit der Hautfarbe so beständig bei der Malaria vorkommt, daß man die Krankheit schon bei einer bloß äußeren Untersuchung vermuten kann. Ziemlich oft kann man bei neuen Erkrankungen Herpes beobachten. Andere Hauterscheinungen, die in der Lite-

[1]) *Swenson* und *Klein*, Leitfaden in die Klinik, Epidemiologie und Parasitologie der Malaria. 1924. Kiew.

[2]) Prof. *N. E. Kuscheff*, Vorlesungen über Malaria. 1925. Saratow.



ratur angegeben werden (z. B. hämorrhagische Ausschläge) haben wir nicht gesehen, vielleicht deswegen, weil wir darauf nicht genügend geachtet haben. Auch gelang es uns nicht, bei Kindern Affektionen des Verdauungsapparates und des Nervensystems zu bemerken. *Nocht*[1]) beschreibt eine besondere Form der Malaria mit blutig-schleimigen Stühlen und Tenesmen, die an Dysenterie erinnern. *Swenson* meint, daß es zweifellos Fälle von Malariadysenterie mit Tenesmen und blutigen Stühlen gibt, die durch Thrombose der Darmgefäße zustande kommen. Doch in allen solchen Fällen hält *Swenson* eine sorgfältige bakteriologische Untersuchung für notwendig, weil häufig gleichzeitig mit der Malaria Erkrankungen an Cholera und an Dysenterie vorkommen. Auch Professor *H. E. Kuscheff* beschreibt eine dysenterische Form der Malaria, die er für bösartig hält, und die in den Tropen und auch im Gouvernement von Saratow beobachtet wird (im letzteren kommen aber nur einzelne Fälle vor).

Sehr wichtig sind diese Bemerkungen für die vorherrschende Dysenterienform in den Tropen und im Wolgagebiet, wo die Dysenterieerkrankungen unvergleichlich öfter als bei uns vorkommen. Man muß sich durchaus *Swensons* Forderung einer sorgfältigen bakteriologischen Untersuchung des Blutes anschließen. Bei unseren Fällen, auch den allerschwersten, haben wir niemals Darmstörungen beobachtet.

Ebenso gelang es uns nicht, bei Kindern konstante und mehr oder weniger wichtige Affektionen des Nervensystems zu beobachten. Nach dem Anfall fühlt sich das Kind gewöhnlich ganz gut, es beklagt sich über nichts und bekommt wieder seinen Appetit. Das Kind vergißt den eben überwundenen Anfall mit der seinem Alter eigenen Geschwindigkeit und kehrt zu seiner Beschäftigung zurück.

Von 119 Fällen wurde die Untersuchung des Blutes auf Parasiten bei 93 ausgeführt[2]). Überall war die Malaria tertiana vorzufinden, außer einem Falle von tropischer Malaria und einem Falle der quartana. Der Ort der Ansteckung der zwei letzten Formen wurde leider nicht festgestellt. Wir machten keine speziellen Beobachtungen an den Parasiten. Bei den chronischen veralteten Formen trifft man weniger Parasiten als

---

1) *Nocht* und *Mayer*, Die Malaria. 1918.

2) Diejenigen Kranken, bei welchen die Untersuchung des Blutes auf die Parasiten nicht gemacht wurde, waren im Krankenhause am Ende des vorigen und Anfang des gegenwärtigen Jahrhunderts. Die Diagnose wurde auf den klinischen Status und die Anamnese aufgebaut.



bei den neuen Fällen, und manchmal braucht man ziemlich viel Zeit, um sie zu finden. Bei den neuen Fällen gelingt es manchmal früh, die Gameten zu entdecken. Ph. Ob—off, 12 Jahre alt, ein Fall mit einer langen Inkubation, Ansteckung im Herbst 1924, erster Anfall 10. Februar 1925. Zum erstenmal wurden die Gameten am 10. März gefunden.

Betreffs der Blutveränderungen waren nur 21 Fälle sorgfältig untersucht.

Stets war eine jähe Abnahme des Hb. nachweisbar. Die größte Zahl der Kranken hatte Werte von 30—40% Hb. nach *Sahli*. Weniger als 20% gab es nie. Entsprechend der Abnahme des Hb. verkleinerte sich die Zahl der Erythrozyten (in einigen Fällen bis 2000000 in 1 ccm). Der Farbindex war beständig kleiner als 1. Ziemlich oft fanden wir Polychromasie und basophile Punktierung. Es gelang uns nicht immer, die *Schüffner*sche Punktierung nachzuweisen, aber dort, wo dies der Fall war, da bekam man ein sehr demonstratives Bild. Die Erscheinung der *Schüffner*schen Punktierung hängt wahrscheinlich in hohem Maße von einer gelungenen Färbung ab. Normoblasten und Poikilozytose sind für die Malaria tertiana wenig charakteristisch. Seitens der weißen Blutkörperchen beobachteten wir gewöhnlich (während der Periode der Anfälle) eine geringe Leukopenie. Niemals fanden wir eine Leukozytose, welche nach den Literaturangaben dem Anfall vorausgehen soll. Wir verfügen über Resultate der Zählung der Leukozyten während eines Tages vor dem Anfall, zur Zeit des Anfalles und nach dessen Ende; aber diese Resultate sind nicht hinreichend, um ein abschließendes Urteil zu fällen. Wir können nur sagen, daß wir keinen großen Unterschied in der Quantität der Leukozyten vor und nach dem Anfall gesehen haben. Zum Beispiel:

W. Ch—n., 10 Jahre alt.

12.—21. X.	1 Stunde vor dem Anfall	5400
	Am Anfang des Anfalls	5600
	Nach dem Anfall	4800
15.—21. X.	1 Stunde vor dem Anfall	4400
	1 Stunde nach dem Anfall	5000

Helene L., 10 Jahre alt.

2.—22. V.	Vor dem Anfall	4000
	Nach dem Anfall	4400
3.—22. V.	Während des Anfalls	4000
	Nach dem Anfall	4200

In Fällen, bei denen die Anfälle täglich während einer mehr oder weniger langen Zeit bestanden, sank die Leukopenie bis auf 2000—3000 in 1 ccm.

Zur Beurteilung der Leukozytenformel bei den Malariakranken ist vor allem notwendig, darauf hinzuweisen, daß uns die Prozentzahlen der einzelnen Arten von Leukozyten eine unklare Vorstellung vom weißen Blutbilde geben. *Sch. Moschkowsky*[1]) erteilt uns den Rat, in jedem Falle absolute Zahlen der Arten der weißen Blutkörperchen anzuführen. Mit *Moschkowskis* Meinung muß man durchaus einverstanden sein. Deshalb werden wir im weiteren mit absoluten Zahlen operieren. Wir bekamen endgültige Resultate, als wir eine Reihe Beobachtungen von einem einzelnen Kranken während der Anfallsperiode sammelten.

	Neutrophile	Lymphozyten	Monozyten	Eosinophile
Die Norm.	11 Fälle	14 Fälle	5 Fälle	9 Fälle
Über der Norm	1 Fall	5 „	2 „	1 Fall
Unter der Norm . . .	9 Fälle	2 „	12 „	5 Fälle
Abwesenheit	—	—	2 „	6 „

Die gesamte Zahl = 21 Fälle.

Wenn wir diese Tabelle studieren, so kommen wir, im Gegensatz zu vielen Autoren (*V. Schilling* u. a.), zu dem Schluß, daß in der Anfallsperiode die Monozytose und die Lymphozytose keine Regel bilden. Unter 21 Fällen fand sich Monozytose nur in 2 Fällen und Lymphozytose in 5 Fällen. In 2 Fällen waren gar keine Monozyten angezeichnet. Eine gewisse Aufmerksamkeit muß man der Eosinophilie und einer oft vorkommenden Abnahme der Neutrophilen schenken. Schließlich wollen wir noch erwähnen, daß in einem Falle von Monozytose diese sehr deutlich ausgesprochen war, bis 1750 in 1 cmm. (Die Norm ist 200—600.) (Ph. Ob—ow, 12 Jahre. Das Kind hatte im Krankenhause tägliche Anfälle während eines ganzen Monats; die Anfälle fingen um 1 bis 2 Uhr nachts an.)

Es gelang uns niemals, pigmentierte Leukozyten zu sehen, obzwar keine Schwierigkeiten beim Auffinden des Pigments vorliegen, da das Pigment sich in den Parasiten sehr deutlich bemerkbar macht, und zwar bei jeder mehr oder weniger gelungenen Färbung.

Nicht weniger charakteristisch als der Anfall ist bei Malaria die Zwischenanfallsperiode, die Periode der Beruhigung,

[1]) *Sch. Moschkowski*, Zur Verwertung des weißen Blutbildes. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 51. 1925.

welche oft „latente" Form der Malaria genannt wird. Um die „latente" Malaria zu charakterisieren, wollen wir hier ein Zitat aus *Nochts* Buch anführen: Die Kranken sehen anämisch aus und empfinden eine Schwäche und ein Unwohlsein verschiedener Art. Man findet eine Vergrößerung der Milz, oft auch eine beständige Ausscheidung des Urobilins und des Urobilinogens und eine Veränderung des Blutes. Nach unserer Meinung ist keine Notwendigkeit vorhanden, die „latente" Malaria als eine besondere Form der Malaria aufzufassen. Wenn wir die Malaria als ein chronisches Leiden betrachten, so können wir uns vorstellen, daß nach der Anfallsperiode eine Periode der Beruhigung eintritt, die eben durch diejenigen Zeichen charakterisiert ist, welche *Nocht* anführt. An unserem Material hatten wir mehrmals die Möglichkeit, uns davon zu überzeugen, daß dieser Übergang von der heftigen Anfallsperiode zur Zwischenanfallsperiode (wie sie Professor *A. A. Kissel* zu nennen vorgeschlagen hat) sehr charakteristisch für die Malaria ist, und daß keine Notwendigkeit vorliegt, sie als eine besondere Form der Malaria zu betrachten. Außerdem scheint uns das Wort „latente" für den Zustand, bei dem wir beim Kranken nicht selten eine Reihe schwerer klinischer Äußerungen der Malaria sehen, wenig geeignet. Die Anämie, die bräunliche Färbung der Haut, die vergrößerte Leber und Milz sind die gewöhnlichen Zeichen dieses Zustandes. Die Leber und die Milz haben dieselbe Härte, Form und einen abgerundeten, glatten Rand wie bei der Anfallsperiode. Die Temperatur steigt manchmal unbedeutend, nicht dem Charakter des Anfalls entsprechend. In einem Falle beobachteten wir keine Anfälle während des Aufenthalts im Krankenhause (3 Monate). Doch schienen uns geringe Temperatursteigerungen bemerkenswert: einen Anfall, welcher mit einer Temperatur nicht über 37° verlief, zeigt nebenstehende Kurve (Abb. 3).

Während der Zwischenanfallsperiode zeigen die Kranken Veränderungen des Blutes[1]). Diese Veränderungen betreffen hauptsächlich die roten Blutkörperchen. Wir fanden regelmäßig ein Fallen des Hb. und eine Verkleinerung der Zahl der Erythrozyten. Was das leukozytäre Blutbild anbetrifft, so bekamen wir folgende Zahlen:

[1]) *E. Belajewa*. Die Veränderungen des Blutes in der Zwischenfallsperiode der Malaria. Die Moskauer Medizinische Rundschau. 1924. Nr. 1.

	Neutrophile	Lymphozyten	Monozyten	Eosinophile
Norm	6 Fälle	3 Fälle	4 Fälle	5 Fälle
Über der Norm	1 Fall	4 „	—	1 Fall
Unter der Norm . . .	2 Fälle	2 „	5 „	2 Fälle
Abwesenheit	—	—	—	1 Fall

Im ganzen 9 Fälle.

Auf Grund dieser zwar wenigen Beobachtungen bekommen wir den Eindruck, daß die Monozyten für die Malaria nicht charakteristisch sind. Wir haben keinen Fall mit einer ausgesprochenen Monozytose gesehen, im Gegenteil waren von 9 Fällen 5, wo die Zahl der Monozyten unter der Norm lag. Bemerkenswerter scheint die Lymphozytose, welche in 4 Fällen über der Norm war. Es ist interessant, daß in allen diesen

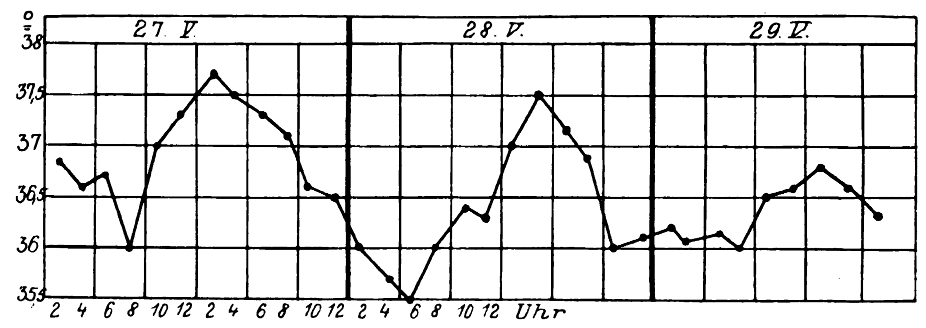


Abb. 3. Elisabeth D—wa, 6 Jahre.

Fällen die allgemeine Zahl der Leukozyten während der Zwischenanfallsperiode sogar bis zu normalen Werten absank. Hier nähern wir uns der Frage, ob man nach dem weißen Blutbild ohne Fieber und ohne Parasiten im Blute eine Diagnose der Malaria feststellen kann. Es scheint uns, daß die Antwort verneinend sein muß.

Wenn sich die Zwischenanfallsperiode von der Anfallsperiode durch minder schwere subjektive Erscheinungen unterscheidet, so wird dieser Vorzug reichlich durch die Länge ihrer Dauer ersetzt, und der schädliche Einfluß dieser Periode auf den Organismus ist wahrscheinlich nicht kleiner, als der der Anfallsperiode. Wie lange kann die Zwischenanfallsperiode dauern? Wir haben Gründe, anzunehmen, daß sie bis zu einigen Jahren dauern kann. Als Beweis dafür können mehrfach beschriebene Fälle dienen. Der Kranke hält sich nach Verlauf mehrerer Jahre seit dem Anfang der Krankheit für geheilt,

zeigt aber nichtsdestoweniger eine Reihe klinischer Symptome der Malaria, und manchmal gelingt es noch, in seinem Blute Parasiten zu entdecken. Wir können diese Personen nicht als „Parasitenträger" rechnen und betrachten sie als Malariakranke. In der Literatur wird gesagt, daß die „Parasitenträger" gar keine klinischen Äußerungen der Krankheit haben (*Louria, Kouscheff* u. a.). Nach unserem Material können wir dies nicht behaupten.

Dort, wo Parasiten nachweisbar waren, waren alle Symptome der Zwischenanfallsperiode der Malaria vorhanden[1]). Die zu Ende gehende Pandemie der letzten Jahre bietet viel Material für Schlußfolgerungen. Die Frage: „Wohin sind denn die Malariakranken verschwunden, sind sie denn alle genesen?", wird gegenwärtig oft gestellt. Die Antwort kann dreifach sein: 1. sie sind wirklich genesen, d. h. sie sind durch genügende Quantitäten von Chinin geheilt worden, oder es trat eine Selbstheilung ein; 2. sie sind gestorben, und 3. sie sind bis jetzt krank geblieben und erleben jetzt eine verlängerte Zwischenanfallsperiode. War die Quantität des Chinins, welche während der Pandemie verabreicht wurde, genügend? Wie es scheint, nein. Von einer Massenheilung der Malaria kann nicht die Rede sein, ebensowenig von einer Selbstheilung. Fälle von Selbstheilung der Malaria sind in der Literatur fast nicht beschrieben (wenigstens wir hatten keine genaue und volle Beschreibung des Prozesses der Selbstheilung vor uns). Nichtsdestoweniger verneinen wir nicht die Möglichkeit der Selbstheilung, halten sie aber für wenig wahrscheinlich. Die Epidemie ist zu Ende, neue Erkrankungen sind nicht vorhanden oder sie haben an Zahl stark abgenommen; aber die alten Kranken, die ihre Krankheit nicht erledigt haben, bleiben chronische Malariker, und viele von ihnen befinden sich im Zustande der Zwischenanfallsperiode.

Als „Malaria larvata" wird eine Krankheit beschrieben, die klinisch wenig an die Malaria erinnert. Als häufigere Formen derselben werden die Neuralgie, dann die Paresis und Störungen des Darmtraktes erwähnt. *Swenson* meint, daß die Malaria larvata seltener vorkommt, als es die alten Autoren glaubten.

Nocht sagt: „Um diese Krankheitszustände in Verbindung mit der Malaria zu bringen, ist es notwendig, eine unmittelbare Verbindung mit vorhergegangener Malaria oder das Vorhandensein irgendwelcher anderer Symptome der Malaria zu finden."

[1]) *E. Belajewa*, Über die Parasitenkörper der Malaria. Die Arbeit des II. Kongresses der Malaria im Wolgagebiet. 1925.

In unserem Material hatten wir keinen einzigen Fall von „Malaria larvata“. Wir halten es für möglich, daß oft Erkrankungen, die nichts mit der Malaria gemeinsam haben, in diese Gruppe eingeschlossen wurden.

Professor *Louria*[1]) legt uns seine Klassifikation der klinischen Formen der Malaria vor, welcher er das immunobiologische Prinzip zugrunde legt. Die Unvollkommenheit der Klassifikation vor *Louria* besteht in ihrer Kompliziertheit und auch in solchen unbestimmten Bezeichnungen, wie: „Malariaträger“, „Epimalaria-Erkrankungen“, „Paramalaria-Krankheiten“ usw. Jedenfalls deutet *Lourias* Arbeit auf ein Erwachen des Interesses an dem klinischen Bild der Malaria hin.

Gegenwärtig ist die Meinung sehr verbreitet, daß man auf künstliche Art einen Malariafall provozieren kann. Die Mittel, mit welchen dies gelingt, sind verschiedenartig: Massage oder Faradisation der Milz, Verschreibung des Chinins in kleinen Dosen, Milch- oder Adrenalininjektionen, der Einfluß des Sonnenlichtes usw. Wir wählten zum Zweck der Provokation die allergewöhnlichsten Mittel aus der Zahl der vorgeschlagenen, Massage der Milz und die Begießung der Milzregion mit kaltem Wasser. Außerdem wurde in einigen Fällen die Faradisation der Milz und in einem Falle Adrenalininjektion in kleinen Dosen angewendet. In allen Fällen bekamen wir ein negatives Resultat. Es gelang uns niemals, einen Malariaanfall zu „provozieren“. Andererseits hatten wir tatsächlich die Möglichkeit, zu beobachten, daß sich bei Malariakranken in der Zwischenanfallsperiode, wenn sie der Isolation ausgesetzt wurden, die Anfälle erneuerten. Aber haben wir irgendwelche Gründe, diese Anfälle als provozierte zu betrachten? Wie es scheint, nein. Die Varianten der Temperaturkurven der Malaria können sehr verschiedenartig sein. Das ist ihre natürliche Entwicklung. Die Temperatur der Malariakranken, die keine Therapie bekommen, bietet uns in dieser Beziehung ein interessantes und lehrreiches Material. Wahrscheinlich muß hier irgendeine ursächliche Gesetzmäßigkeit existieren, aber sie ist noch nicht bekannt.

Bei der Behandlung der Malaria wurden im ehemaligen Olga-Kinderkrankenhaus versuchsweise folgende Mittel gebraucht: Methylenblau, Tinctura helianthi annui, tinct. globuli

[1]) *Louria*, Die klinischen Typen der Malaria usw. Rundschau der Vervollkommenheit der Ärzte. Nr. 1. 1924.

Eucalyptis und eine lange dauernde ununterbrochene Chininverabreichung. Es wurden keine Experimente kombinierter Behandlung gemacht, weil wir Beobachtungen in reiner Form erhalten wollten

Die Beobachtung der Wirkung des Methylenblau wurde bei 17 Kranken vorgenommen. Das Methylenblau von *Merck* wurde zu 0,1, 0,2, 0,3 zweimal täglich, gewöhnlich 2 bis 3 Wochen gegeben (12 Fälle), in anderen 5 Fällen über einen Monat (in einem Falle über 2 Monate, und in einem anderen über 3 Monate). Wenn wir die Temperaturkurve der so behandelten Kranken betrachten, so bekommen wir den Eindruck, daß das Methylenblau einen gewissen Einfluß auf das Aufhören der Anfälle haben kann. Bei 12 Kranken fiel die Temperatur gewöhnlich nach 3 bis 4 Tagen, manchmal später, bis zur Norm, und einige Zeit hernach hatte der Kranke kein Fieber. In 2 Fällen hatte das Methylenblau keinen Einfluß auf die Temperatur, und die Anfälle zeigten den gewöhnlichen Verlauf. In anderen 3 Fällen wurde das Blau während einer verlängerten Zwischenanfallsperiode gegeben. Der Abfall der Temperatur war in mehreren Fällen nicht andauernd; gewöhnlich setzten die Anfälle wieder nach einiger Zeit (2 bis 3 Wochen und noch früher) ein. Es läßt sich nicht mit Bestimmtheit behaupten, ob in einzelnen Fällen gerade das Blau das Absinken der Temperatur verursachte. Oben sprachen wir von dem natürlichen Verlauf der Malaria und der Zwischenanfallsperiode. Es läßt sich nicht ausschließen, daß in manchem Falle, wenn das Blau einige Tage nicht mehr verabreicht worden wäre, die Anfälle ganz selbständig aufgehört hätten, wie wir dies oft beobachteten. Niemals war die Wirkung so charakteristisch wie bei Chinin.

In allen den beschriebenen Fällen wurde ein Milztumor vorgefunden. Das Blau wirkte auf die Größe der Milz folgendermaßen: in 10 Fällen wurde eine Verkleinerung der Milz beobachtet, in 5 Fällen ein status quo und in 2 Fällen vergrößerte sich die Milz, unabhängig vom Gebrauch des Blau, ganz unbedeutend. In 9 Fällen verkleinerte sich die Leber (auf 1 bis 2 bis 3 cm), in 5 Fällen vergrößerte sie sich und in 3 Fällen blieb sie unverändert. Auf diese Weise bekamen wir den Eindruck, daß sich die Milz und die Leber zwar manchmal unter dem Einfluß des Blau verkleinern, daß dieses Resultat aber nicht konstant ist. Während der Kur mit dem Blau blieben die Kranken blaß und sahen wie typische Malariker aus.

Was die Plasmodien anbetrifft, so reagieren sie sehr

schwach auf das Blau. In einem Falle gab es noch Plasmodien im Blute 1½ Monate nach dem Anfang der Kur mit dem Blau. In einem anderen Falle fanden wir die Parasiten am 65. Tage der Behandlung. Es waren nur 2 Fälle, bei denen die Plasmodien schnell verschwanden. Alle diese Beobachtungen lassen uns glauben, daß das Blau keine parasitoxyde Wirkung hat.

Wir bekamen auch den Eindruck, daß das Methylenblau kaum auf das Blut der Malariakranken wirken kann.

Wir erlauben uns kurz 2 Fälle zu beschreiben, bei denen das Blau eine am meisten demonstrative und erfolgreiche Wirkung verursachte.

1. Fall. J. B. 9 Jahre. Kam in die Klinik für Kinderheilkrankheiten im Mai 1919. Ein veralteter Fall von Malaria. Bei der Untersuchung erschien das Mädchen blaß, mager, mit einer gelblichen Färbung der Haut, mit einer großen Milz, die unter dem Rippenrand 6 cm hervorragte. Die Lungen und das Herz zeigten keine Veränderungen. Im Blute Plasmodien der Malaria tertiana. In der Klinik Anfälle jeden zweiten Tag in den Morgenstunden, im ganzen hatte es sieben Anfälle gehabt. Den letzten Anfall hatte es am 22. Mai. Am 25. Mai fing man an das Methylenblau zu 0,2 zweimal täglich zu geben. Die Anfälle hörten auf. Das Mädchen bekam das Blau im Laufe eines Monats. Die Plasmodien verschwanden am 10. Tag nach dem Anfang der Kur mit dem Blau. Nach einem Monat verkleinerte sich die Milz von 6 bis zu 1½ cm. Die Leber konnte man nicht durchtasten, weil das Kind den Leib immer sehr stark anspannte. Der Hb.-Gehalt stieg bis zu 20%. Am 25. 6. wurde Chinin vorgeschrieben [1]).

2. Fall. S. G—off. 10 Jahre. Kam in die Klinik im März 1919. Ein chronischer Fall von Malaria. St. praesens: ein blasses, mageres Kind mit einer bräunlichen Färbung der Haut. Die Lungen, das Herz im normalen Zustand. Das lymphatische System etwas vergrößert. Eine dicke, harte Milz, 4 cm unter dem Rippenbogen, eine dichte Leber 3½ cm. Anfälle jeden zweiten Tag in den Morgenstunden. Nach dem vierten Anfall (20. 3.- wird Methylenblau zu 0,1 zweimal täglich gegeben. Danach fanden noch zwei Anfälle statt, dann wurde die Temperatur normal. Die Plasmodien verschwinden nach 10 Tagen. Am 20. Tage nach dem Gebrauch des Blau konnte man den Rand der Milz durchtasten. Die Leber verkleinerte sich von den früheren 4 cm bis zu 1½ cm. Die Zahl des Hb. und der Leukozyten blieb dieselbe wie vor der Behandlung. Der Kranke fühlt sich ganz wohl. Den 11. 4. wurde eine Chininkur verschrieben.

Zum Schluß wollen wir 2 Fälle beschreiben, bei denen das Blau gar keine Wirkung auf die Malaria ausübte.

1. Fall. R. W. 9 Jahre. Kam in die Klinik im März 1919. Bei der Untersuchung fand man die Milz auf 2 cm unter dem Nabel. Die Leber ist 2 cm unter dem Rippenrande tastbar. Tägliche Anfälle in den Morgenstunden. Im Blute Plasmodien der Malaria tert. Am 10. Tage der Gegenwart in der

---

[1]) Allen Kranken wurden nach den Versuchen mit dem Blau auch eine volle Kur Chinin vorgeschrieben.

Klinik wird Methylenblau zu 0,2 zweimal täglich gegeben. Zuerst zeigten die täglichen Anfälle ihren gewöhnlichen Verlauf, dann kamen Anfälle jeden 2. Tag, und endlich ergab sich eine normale Temperatur, welche 8 Tage dauerte. Am 25. Tage nach dem Anfang der Einnahme des Blau wieder tägliche Anfälle während des Heilungskurses; im Blute sehr viel Plasmodien. Die Leber und die Milz zeigen dieselbe Dicke und Dichtigkeit wie früher. Die Zahl des Hb. fängt an zu fallen. Wir verordnen eine Chininkur.

2. *Fall.* G. M—a. 6 Jahre. Kam ins Kinderkrankenhaus im Mai 1914. Ein Fall von Malaria tertiana. Die Milz auf 2 cm. Die Leber auf $1\frac{1}{2}$ cm. Das Kind bekam das Blau zu 0,1 zweimal täglich. Die Anfälle hörten auf. Die Leber und die Milz blieben im selben Zustand. Aus dem Krankenhause entlassen wurde ihr Chinin ambulatorisch vorgeschrieben, aber das Mädchen verschwand aus der Beobachtung und ließ sich nicht mehr behandeln. Nach Verlauf von 2 Jahren kommt es wegen neuer Anfälle der Malaria wieder ins Krankenhaus. Die Milz auf 4 cm. Im Blute Plasmodien der Mal. tert. Wiederum wird Methylenblau verordnet, welches im Laufe von 19 Tagen genommen wird. Die Temperatur wird normal. Nach der Entlassung aus dem Krankenhause kuriert sich das Mädchen ambulatorisch. 1 Monat und 5 Tage nach dem Anfang des Gebrauches des Blau fingen die Anfälle wieder an, ungeachtet dessen, daß das Mädchen täglich während des ganzen Tages das Blau bekam. Bei der Untersuchung im Ambulatorium fand man, daß die Leber und die Milz dieselbe Größe wie früher hatten. Das Kind bekam das Blau noch im Laufe zweier Monate, nichtsdestoweniger dauerten die Anfälle fort. Dann verschwindet das Mädchen fast auf ein ganzes Jahr, und im folgenden Jahre im März kommt sie wieder mit Malariaanfällen. Es wird eine Chininkur vorgeschrieben.

Es ist notwendig, auf den nebensächlichen, schädlichen Einfluß des Blau, welcher in Schmerzen und Schneiden beim Urinieren besteht, aufmerksam zu machen.

Wenn man noch von einer gewissen, sehr schwachen Wirkung des Methylenblau sprechen kann, so muß man aber in bezug auf die tinct. Helianthi und tinct. gl. Eucalypti sagen, daß sie gar keinen Einfluß auf die Malaria haben, so daß sie schließlich aufgegeben werden mußten.

Die Art der Verschreibung des Chinins im ehemaligen Olga-Kinderkrankenhause wurde von Professor *A. A. Kissel* angegeben und besteht in folgendem: Chinin wird zu 0,1, jedem Jahre des Kindes entsprechend, alltäglich im Laufe von 3 Monaten gegeben (z. B. ein zehnjähriges Kind bekommt 1,0 Chinin muriat. pro die); während der folgenden 3 Monate bekommt das Kind täglich die halbe Dosis, d. h. 0,05 pro Lebensjahr. Dann kommt eine Unterbrechung von 6 Wochen, und die folgenden 6 Wochen bekommt der Kranke wieder die halbe Dosis. Dann kommt eine zweite Unterbrechung von 6 Wochen, und endlich die letzten 6 Wochen bekommt der Kranke wieder die halbe Dosis. Auf diese Art dauert die Kur ein ganzes Jahr.



Gewöhnlich gelang es sicher, die Anfälle zu kopieren. Chinin wurde zweimal täglich gegeben, morgens und abends in gleicher Dosis, und manchmal gab man die ganze tägliche Dosis auf einmal am Morgen. Die Leber und die Milz verkleinerten sich schnell in ihren Dimensionen. Besonders schnell verkleinerte sich die Milz. Niemals blieb die Wirkung des Chinins auf große Milzen aus, die bis zum Nabel oder noch tiefer herabreichten; sogar diese stark vergrößerten Milzen verkleinerten sich, und man konnte sie nach 2 bis 3 Wochen auf 1½—2 cm unter dem Rippenbogen durchtasten. Anstatt der bräunlichen bekamen die Kranken eine normale Färbung der Haut. Die Kinder vertragen Chinin sehr gut. Es wurde niemals Idiosynkrasie gegen Chinin beobachtet. Bei Kindern bemerkten wir nie

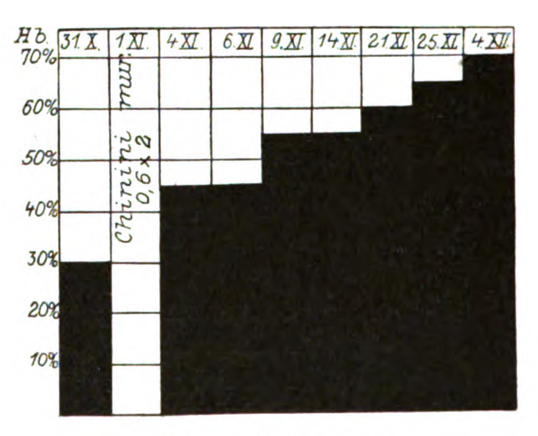


Abb. 4. W. G—in, 13 Jahre.

das bei den Erwachsenen gewöhnliche Ohrensausen und die zeitweilige Taubheit. Auf den Kinderorganismus hatte das Chinin keinen schädlichen Einfluß.

Die Plasmodien verschwanden aus dem Blute am dritten Tage. Die Zahl des Hb. stieg schnell in die Höhe.

Wir sahen niemals, wenigstens solange die Kranken unter unserer Beobachtung waren, chininfeste Formen, welche sich infolge der Gewöhnung an Chinin nach längerem Gebrauch desselben bilden sollen. Die von Professor *Nocht* eingeführte und gegenwärtig so weit verbreitete unterbrochene Chininverabreichung ist hauptsächlich aus Furcht vor dem Entstehen chininfester Formen eingeführt worden. Es wäre wünschenswert, daß die theoretischen Begründungen der unterbrochenen Chininkur einer Nachprüfung unterworfen würden, um so mehr, als die

Existenz chininfester Formen gegenwärtig von einigen Autoren bestritten wird (*Kissel, Moschkowsky*).

Anfälle und Rezidive der Malaria *im Verlaufe des Heilungskurses* beobachteten wir niemals.

In den Fällen, bei denen die Behandlung bis zu Ende geführt wurde, wurde ein volles Verschwinden aller klinischen Erscheinungen beobachtet. Als Hauptkriterium wurde die Verkleinerung der Leber und der Milz betrachtet (man konnte sie unter dem Rippenrand nicht durchtasten). In solchen Fällen darf man von Heilung der Malaria sprechen.

Es ist zweifellos, daß die Quantität des Chinins, wie sie bei unserer Behandlung der Malaria verwendet wird, sehr groß ist. Möglicherweise genügen auch geringere Dosen. Als feststehend und von allen angenommen gilt, daß die Behandlung der Malaria lange dauern muß.

Alles, was hier gesagt wurde, betrifft die chronische Malaria. Die neuen Erkrankungen fordern eine weniger dauernde Behandlung. Nichtsdestoweniger war in einigen frischen Fällen eine dreimonatliche Chininkur nicht genügend. Zur Illustration führen wir den folgenden Fall an:

A. K. 12 Jahre. Kam ins Krankenhaus im September 1921 in der zweiten Woche der Erkrankung. Während eines Monats blieb er in der Klinik unter Beobachtung ohne therapeutische Einmischung. In der Klinik täglich Anfälle. Nach einem Monate bekam er die Chininkur. Man schrieb ihm eine volle Dosis Chinin vor (zu 1,2 g täglich) im Laufe von 3 Monaten. Im Frühling 1922 wieder Malariaanfälle.

Schlußfolgerungen.

1. Ansteckung der Kinder an Malaria kommt in Moskau nur ausnahmsweise vor. Unser Material besteht hauptsächlich aus Fällen, die aus der mäßigen Zone U.S.S.R. oder aus den unweit von Moskau liegenden Gegenden eingeliefert werden.

2. Das Auftreten im Frühjahr ist die Eigentümlichkeit der Malaria tertiana. Die Äußerung der Malaria in der Form von Anfällen beginnt im Februar. Das Maximum der Krankheit fällt in den Monat April.

3. Nach unseren Beobachtungen ließ sich die lange Inkubation in nicht weniger als 50% nachweisen.

4. Die Klinik der Malaria ist im ganzen nicht genug gründlich erforscht. Parallel mit dem Studium der Anfallsperiode ist besonders das der Zwischenanfallsperiode wünschenswert.

5. Die Malaria ist eine chronische Krankheit.



6. Die Vergrößerung der Leber und der Milz sind unfehlbare Symptome der Malaria tertiana.

7. Der Anfang der Anfälle in den Morgenstunden ist ein wertvolles diagnostisches Zeichen.

8. Während der Zwischenanfallsperiode kann man alle klinischen Erscheinungen der Malaria beobachten, mit Ausnahme der Temperaturreaktion.

9. Die Zwischenanfallsperiode übertrifft bedeutend an Dauer die heftige Anfallsperiode.

10. Die Veränderungen des Blutes in der Anfallsperiode betreffen hauptsächlich die roten Blutkörperchen (das Fallen des Hb. und eine Verkleinerung der Zahl der Erythrozyten).

11. Die Leukozytenformel gibt eine unklare Vorstellung von dem Blutbild. Es ist wünschenswert, nur die absoluten Zahlen der Leukozyten zu berücksichtigen.

12. An unserem Material wurde die Monozytose nicht regelmäßig beobachtet.

13. Während der Anfallsperiode ist gewöhnlich eine nicht sehr ausgesprochene Leukopenie nachweisbar.

14. Während der Zwischenanfallsperiode sind nach unseren Beobachtungen die Veränderungen des Blutes fast dieselben wie in der Anfallsperiode. Eine Ausnahme bildet die allgemeine Zahl der Leukozyten, die sich vergrößert und bis zu der Norm ansteigt.

15. Es wäre an der Zeit, die alten Bezeichnungen „larvierte", „maskierte" Malaria usw. zu verlassen.

16. In den Fällen der sogenannten „Parasitenträger" haben wir es mit der Zwischenanfallsperiode zu tun.

17. Manchmal zeigen die Fälle, die als erfolgreich „provozierte" beschrieben werden, nur einen natürlichen Verlauf der Krankheit.

18. Das Methylenblau wirkt sehr schwach auf die Malaria. Der Gebrauch des Farbstoffes als Antimalariamittel führt nicht zum Ziel.

19. Man kann einen einzelnen Fall der Malaria nur durch eine langdauernde Chininbehandlung mit großen täglichen Dosen heilen.

20. Bei einem lange dauernden Gebrauch des Chinins haben wir nie Anfälle während des Heilungsverlaufes beobachtet. Eine langdauernde Einnahme von Chinin äußert keinen schädlichen Nebeneinfluß.

III.

(Aus der deutschen Universitäts-Kinderklinik in der Landesfindelanstalt in Prag [Vorstand: Prof. *Rudolf Fischl*].)

Die ersten klinischen Zeichen der erfolgten Tuberkulose-infektion. (Die tuberkulöse Primärerkrankung.)

Von

Dr. BERTHOLD EPSTEIN,
Privatdozent für Kinderheilkunde.

(Hierzu Tafel V—VII mit Abb. 1—10.)

Das *biologische* Inkubationsstadium der Tuberkulose ist mit dem Einsetzen der Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin abgeschlossen. Ich habe vor kurzem in einer ausführlichen Mitteilung[1]) darzulegen versucht, daß wir über diese Phase der Tuberkulose einigermaßen unterrichtet sind. Sie dauert in exakt beobachteten Fällen bei intra- oder subkutaner Tuberkulinanwendung 3—7, bei kutaner 4—10 Wochen, schwankt also nur innerhalb geringer Grenzen. Alle Autoren sind sich darüber einig, daß in dieser anteallergischen Periode das Allgemeinbefinden des Kindes und seine Entwicklung in keiner Weise gestört sind, das Körpergewicht, das Längenwachstum, der Schlaf, der Appetit, die Stimmung des Kindes, seine Körpertemperatur, alles ist unverändert und nichts läßt erkennen, daß das Kind infiziert ist. Klinisch und röntgenologisch ist kein pathologischer Befund zu erheben, bis der Nachweis der eingetretenen Allergie die stattgefundene Infektion aufdeckt.

Anders steht es nun mit der Frage der *klinischen* Inkubation. Ist das Ende der Inkubation der Tuberkulose außer durch die eingetretene Tuberkulinempfindlichkeit noch durch irgendwelche klinischen Symptome gekennzeichnet? Wann treten die ersten klinischen Zeichen nach dem „stummen" Inkubationsstadium *(Debré)* auf, entwickeln sie sich unmittelbar im Anschluß an das Einsetzen der Allergie und in welcher Form treten sie in Erscheinung? Wie charakterisiert sich dieses Stadium der Tuberkulose, das der Inkubation und dem Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit folgt?

[1]) Jahrbuch für Kinderheilkunde Bd. CXI. 1926.

In der deutschen Literatur finden sich nur spärliche Mitteilungen, die sich mit diesen Fragen der beginnenden Tuberkulose eingehend beschäftigen, auch unsere großen Handbücher enthalten kaum einen kurzen Hinweis. Die zahlreichen Publikationen, welche unter der Bezeichnung der beginnenden Tuberkulose die nach einer langen Latenzzeit einsetzende Auswirkung der frühen Kindheitsinfektion in der Pubertät oder beim Erwachsenen behandeln, kommen hier nicht in Betracht und tragen den Namen eigentlich mit Unrecht. Dazu kommt noch, daß unter den wenigen Autoren, die sich tatsächlich auf dem Gebiete der beginnenden Tuberkulose betätigt haben, nur wenig Übereinstimmung herrscht. Diese Unstimmigkeit äußert sich schon in der Benennung dieses Tuberkulosestadiums, das sich an das Auftreten der Allergie anschließt. Die verschiedensten Bezeichnungen werden gebraucht, von den einen „Initialtuberkulose" *(Besançon)*, von anderen „Invasionsperiode" *(Debré* und *Laplane, Ribadeau-Dumas)*, wieder andere gehen von dem Standpunkt aus, daß sich zu dieser Zeit schon gewisse Allgemeinerscheinungen geltend machen, die eine Generalisation annehmen lassen, und gebrauchen deshalb die Bezeichnung „frühes Sekundärstadium" oder, wie *Widowitz* vorgeschlagen hat „subprimäres Stadium" oder sprechen mit *Hamburger* von „sofortigen sekundären Veränderungen".

Der gleiche Mangel an Übereinstimmung macht sich bei der klinischen Charakterisierung dieses Stadiums der Tuberkulose geltend. Wir haben bis heute keine einheitlichen sicheren Kriterien, die es uns ermöglichen würden, eine beginnende Tuberkulose in dieser Phase als solche zu erkennen. Zwei Gruppen von Symptomen müssen hier beim Studium unterschieden werden, die allgemeinen und die lokalen Symptome. Bei dem grundlegenden Unterschiede zwischen der kindlichen Tuberkulose und der Tuberkulose der Erwachsenen, der darin besteht, daß gerade die Allgemeinerscheinungen im Vordergrunde stehen, müssen wir diesen vor allem eine besondere Bedeutung beimessen. Von diesen Allgemeinsymptomen ist es besonders das Fieber, das unser Interesse verdient; leider sind wir noch nicht einmal imstande, die Frage eindeutig zu beantworten, ob das Eindringen von Tuberkelbazillen in den Organismus regelmäßig mit Fieber verbunden ist, ob und wann nach der Infektion eine Temperatursteigerung auftritt, ob es also ein Initialfieber der Tuberkulose tatsächlich gibt oder nicht. Die Annahme eines solchen wird immer noch von den einen ebenso energisch verfochten wie von den anderen in Abrede gestellt.

Herbert Koch fand bekanntlich in drei Fällen, jedesmal um die Zeit, wo die *Pirquet*sche Kutanreaktion positiv wurde, einen Anstieg der Körpertemperatur, den er als Initialfieber bezeichnet hat. Der Typus der Fiebers soll „ganz dem entsprechen, was wir bei späteren tuberkulösen Erkrankungen sehen. Abends höhere Temperaturen wechseln mit morgendlichen fieberfreien Perioden ab". *Knöpfelmacher* sah gleichfalls in einem solchen Falle Fieberanstieg auftreten. *Schloß* stellt zwar bei einigen Kindern in den in Betracht kommenden Wochen kurze Fieberperioden fest. „Diese beruhten jedoch, wie er annimmt, entweder auf nachweisbaren banalen Infekten der oberen Luftwege oder sie heben sich so wenig von dem sonstigen Kurvenverlauf ab, daß es gezwungen wäre, hier ein Initialfieber anzunehmen." Bei einer Reihe von Kindern fehlte jede Temperatursteigerung in der Infektionszeit und diese negativen Befunde hält er für entscheidend. *Kleinschmidt* glaubt nicht an ein Initialfieber; er konnte bei einem Kinde, das in den ersten Lebenstagen von seiner phthisischen Mutter infiziert worden war und am 51. Lebenstag auf Tuberkulin kutan positiv reagierte, keinen Fieberanstieg beobachten. Er meint, „es wäre auch nicht recht verständlich, wenn gerade zur Zeit der sichtbar werdenden Kutanreaktion Fieber auftreten sollte, da wir wissen, daß sich die Tuberkulinempfindlichkeit allmählich entwickelt und die Kutanreaktion nur einen bestimmten Grad der Empfindlichkeit anzeigt". Bei den von *Breckoff* vor kurzem mitgeteilten Fällen finden wir aber jedesmal um die Zeit der ersten positiven Kutanreaktion Temperatursteigerungen, die in drei Fällen durch interkurrente Erkrankungen, wie Angina oder Bronchitis erklärt werden; in einem Falle ist die Ursache des Fiebers nach Angabe des Autors nicht zu ermitteln, so daß hier, wie ich glaube, die Annahme eines Initialfiebers nicht von der Hand zu weisen ist. Der Amerikaner *Heß* hat sieben Kinder beobachtet, die durch eine tuberkulöse Pflegerin infiziert worden waren, und konnte bei keinem derselben irgendeine Störung feststellen. Auch *Fischl* hat Initialfieber niemals gefunden, ebensowenig *Dietl* und *Arnould*. *Zarfl* hat bei einem Fall von angeborener Tuberkulose am 18., 21. und 25. Lebenstag Fieberanstieg bis 37,8° beobachtet, vom 27. Tage an hohes Fieber bis zum Tode; er sieht aber das Fieber als Folge der bereits vorgeschrittenen tuberkulösen Erkrankung an. *Hamburger* hat drei Fälle mitgeteilt, bei denen der Eintritt der ersten positiven Kutanreaktion beobachtet werden konnte. In zwei Fällen war keine Temperatur in der kritischen Zeit festzustellen, im dritten trat allerdings um diese Zeit Fieber auf; da aber gleichzeitig eine Otitis bilateralis bestand, wagt der Autor nicht zu entscheiden, ob das Fieber auf die Tuberkulose oder auf die Ohrenerkrankung zu beziehen ist. Kürzlich beschreibt er die Tuberkuloseinfektion seiner eigenen drei Kinder und erwähnt nichts von Initialfieber.

Demgegenüber vertritt eine Reihe französischer Autoren mit Entschiedenheit den Standpunkt, daß das Fieber das konstanteste und wichtigste Symptom der „Invasionsperiode" der Tuberkulose ist, wenn sie auch keinen eigenen Namen dafür verwenden, so *Marfan*, *Ribadeau-Dumas*, *Meyer* und *Demerliac*, *Debré* und *Laplane*. Nach den beiden letztgenannten „zeigt dieses Fieber gewöhnlich zuerst eine 1—2 Tage dauernde, ansteigende Phase, der ein stationärer Zustand zwischen 37,5 und 39,8° folgt; dann sinkt die Temperatur, oft plötzlich oder auch lytisch zur Norm ab, ausnahmsweise nimmt das Fieber einen irregulären Typus mit intermittierenden Fieberzacken an; bei schwächlichen und hypothermischen Säuglingen gibt sich das Ein-

dringen von Tuberkelbazillen nur durch eine leichte, kurz dauernde Erhöhung der Körpertemperatur zu erkennen. Die Fieberperiode dauert im allgemeinen nur etwa 4—8 Tage, in einem Falle hat sie sogar nur 2 Tage angehalten, sie kann aber auch bis zu 15—20 Tagen verlängert sein. Die erste positive Kutanreaktion tritt gewöhnlich 3—8 Tage nach dem Beginn des Fiebers auf, manchmal, besonders wenn die Fieberperiode nur kurz ist, erst nach dem Abfall der Temperatur; nur in einem Falle wurde sie schon 2 bis 3 Tage vor dem Einsetzen des Fiebers beobachtet." Die Autoren sind der Ansicht, daß bei der nötigen Genauigkeit der Beobachtung das Fieber jedesmal nachgewiesen werden muß. Auch *Wallgren* spricht von einem Invasionsfieber: „Il se peut, que les fièvres d'invasion de ce genre dans la tuberculose soient plus communes, qu'onne l'imagine" und an einer anderen Stelle: „Un stade d'anergie ou d'hypergie, puis un stade allergique et, s'entrecalant entre les deux une periode fébrile". Er gibt aber zu, daß ein solches Fieber nicht in allen Fällen, „sondern nur bei einer bestimmten Anzahl der Infizierten vorhanden ist". *Gutowsky* hat in der 4.—11. Woche nach der Infektion in sieben Fällen eine vorübergehende Fiebersteigerung beobachtet, die seiner Ansicht nach möglicherweise dem sogenannten Initialfieber entspricht. *Engel* ist der Ansicht, daß ein mit der Infektion zusammenhängendes Initialfieber in der Mehrzahl der Fälle nicht vorhanden ist, fügt aber hinzu, „daß das hierzu vorliegende Beobachtungsmaterial noch zu klein sei, als daß es einen sicheren Schluß zuließe. Auf Grund allgemeiner Erwägungen könne die Möglichkeit eines Initialfiebers nicht von der Hand gewiesen werden. Soviel läßt sich wohl heute schon sagen, daß es sich bestenfalls um eine sehr seltene Erscheinung handelt." *Uffenheimer* will in vier Fällen Initialfieber beobachtet haben; in keinem ist aber durch die biologischen Reaktionen der Nachweis erbracht, daß es sich hier tatsächlich um das Stadium der beginnenden Tuberkulinempfindlichkeit gehandelt hat. In neuerer Zeit hat *Redeker* darauf hingewiesen, daß gerade bei den schwereren Fällen von beginnender Tuberkulose 1—2 Monate nach der Infektion Temperatursteigerungen von mehrtägiger Dauer häufig auftreten, gleichzeitig mit der Ausbildung einer größeren perifokalen Entzündung.

Fassen wir also die bisherigen Mitteilungen zusammen, so ergeben sich auf der einen Seite Autoren, die mit absoluter Bestimmtheit für ein Initialfieber eintreten *(Koch, Debré* und *Laplane, Marfan, Ribadeau-Dumas, Meyer* und *Demerliac, Uffenheimer)*, auf der anderen Seite solche, die mit Entschiedenheit ein Fieber ablehnen *(Kleinschmidt, Schloß, Hamburger, Diett, Heß, Arnould)*. Dazwischen stehen jene, die der Ansicht sind, daß ein Initialfieber nicht regelmäßig vorhanden sein muß *(Wallgren)* oder daß die Zahl der bisher exakt beobachteten Fälle noch zu gering ist *(Engel)*.

Dem letztgenannten Autor muß ich bei Berücksichtigung der vorliegenden Literatur vollkommen beipflichten. Es tut unbedingt not, weiteres eindeutiges und einwandfreies Material beizubringen, wenn in diese Frage Klarheit gebracht werden soll. Die Seltenheit der Fälle, in denen mit Sicherheit gesagt

werden kann, daß wir eine Tuberkulose im Beginne vor uns haben, da durch exakte Tuberkulinproben vorher das Fehlen der Tuberkulinempfindlichkeit festgestellt worden war und der Zeitpunkt des Eintritts der Allergie genau bestimmt werden konnte, die Seltenheit solcher Fälle bringt es mit sich, daß bisher nur wenige verwertbare Mitteilungen vorliegen. Gerade der Kinderarzt hat aber die Möglichkeit, dieses Stadium der Tuberkulose, das dem Erkennungsvermögen anderer verschlossen ist, genauer zu studieren; er kann bei strenger Kontrolle mittels der biologischen Reaktionen in einer Anzahl von Fällen die eingetretene Infektion, den Beginn der Allergie und das Einsetzen des nachfolgenden, früh-sekundären Stadiums einwandfrei feststellen und die klinische Auswirkung jeder einzelnen Phase der beginnenden Tuberkulose erkennen. Er hat ferner — leider — bei der noch immer schlechten Prognose und dem oft raschen Ablauf der Säuglingstuberkulose häufig die Möglichkeit, seinen Befund, den er im Anfangsstadium der Tuberkulose erhoben hat, später am Sektionstisch zu kontrollieren.

Unser großes Tuberkulosematerial in der Landesfindelanstalt ermöglicht es uns, gerade der Frage der beginnenden Tuberkulose besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. Wir sind gezwungen, alljährlich eine größere Anzahl von jungen Kindern in die Anstalt aufzunehmen, die uns aus einem tuberkulösen Milieu zugeführt werden, ohne schon positive Tuberkulinreaktionen zu zeigen. Bei einer Reihe dieser Kinder entwickelt sich die Tuberkulose dann sozusagen unter unseren Augen und wir haben reichlich Gelegenheit, gerade die klinischen Manifestationen der beginnenden Erkrankung genau zu beobachten.

Im folgenden soll also der Versuch gemacht werden, *an Hand unserer Fälle die klinischen Zeichen festzulegen, die als erste nach der stattgefundenen Tuberkuloseinfektion in Erscheinung treten und jenes Stadium der Tuberkulose charakterisieren, das dem Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit folgt.* Es soll vor allem den Allgemeinsymptomen, wie dem Fieber, dem Verhalten des Körpergewichtes, der Nahrungsaufnahme, den Erscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktes besondere Beachtung geschenkt werden, in zweiter Linie den lokalen Veränderungen in der Lunge oder in anderen primär erkrankten Organen. Eine andere Methode, als die exakte klinische Beobachtung steht uns bisher zum Studium dieser Fragen nicht zur Verfügung. Das Tierexperiment versagt hier selbstverständlich, da der Verlauf der Tuberkulose beim Versuchstiere nicht

ohne weiteres auf den beim Menschen bezogen werden kann. Wir verfügen im ganzen über zehn Fälle von Tuberkulose junger Kinder, welche die ganze Zeit der Inkubation hindurch in klinischer Beobachtung gestanden sind und bei denen der Tuberkuloseverlauf auch in der Folge fortlaufend weiter verfolgt werden konnte, also immerhin über eine genügend große Anzahl, wenn man die Seltenheit solcher Beobachtungen in Betracht zieht, und erwägt, wie wenige genau beobachtete Fälle bisher in der deutschen Literatur vorliegen. Die Krankengeschichten dieser Kinder sollen im folgenden auszugsweise und epikritisch mitgeteilt werden.

Fall 1. M. R. Z.-Nr. 1688 wurde am 25. 11. 1921 geboren und kam im Alter von 3 Wochen am 16. 12. in die Klinik zur Aufnahme, da die Mutter mit einer Lungentuberkulose der II. medizinischen Klinik überwiesen werden mußte. Die am 20. 12. vorgenommene Pirquetsche Kutanreaktion und die einige Tage später (24. 12.) angestellte Intrakutanprobe (1:1000 A.T.) fielen negativ aus. Am 20. und 21. wurde eine deutliche Pharyngitis beobachtet, die mit einer Fiebersteigerung bis 37,8° einherging. Daneben bestand Zungen- und Wangensoor. *Die am 10. 1. wiederholte Tuberkulinprobe mit 1 mg A.T. zeigte nach 17 Stunden ein deutliches Infiltrat mit einer hellergroßen Area an der Injektionsstelle.* Der am gleichen Tage aufgenommene Status praesens ergab: Turgor und Fettansatz gut, Körpergewicht 3880 g. Kleine Fontanelle und Pfeilnaht geschlossen, große Fontanelle 3:2 cm, beiderseits am Halse seitliche Drüsen etwa linsengroß. Bei der Perkussion findet sich über dem Thorax heller lauter Schall, auskultatorisch ist gleichfalls kein besonderer Befund zu erheben. Das Abdomen ist im Thoraxniveau, Milz und Leber sind nicht vergrößert. Beiderseits in inguine Drüsen, axillare Drüsen links erbsengroß, rechts bohnengroß. Die Nahrungsaufnahme ist recht befriedigend, Stühle ein- bis zweimal täglich und von normaler Beschaffenheit. Am 31. 1. tritt Fieber bis zu 38,3° auf, das von da an deutlich remittierend bis zu 40° ansteigt und bis zum Tode (28. 2.) unverändert anhält. Der erste Lokalbefund über der Lunge konnte am 8. 2. festgestellt werden: es fand sich links hinten oben und in der linken Axilla eine leichte Verkürzung des Perkussionsschalles, röntgenologisch konnte zur gleichen Zeit in Übereinstimmung mit dem physikalischen Befunde ein etwa bohnengroßer Herd im linken Oberlappen festgestellt werden. Einige Tage später trat Milz- und Leberschwellung auf. Am 18. 2. zeigten sich die ersten Symptome einer miliaren Tuberkulose. Am 20. 2. ergab eine Röntgenaufnahme bereits das Bild der miliaren Zeichnung über beiden Lungenhälften. Am 23. 2. wurden am Augenhintergrunde Chorieoidealtuberkel nachgewiesen. Am 28. 2. exitus letalis.

Die Gewichtskurve steigt von 3600 g bei der Aufnahme am 16. 12. bis zum Auftreten des Fiebers (4120 g) stetig an, flacht dann ab und stürzt vom 20. 2. bis zum Tode unaufhaltsam um 750 g. *Zur Zeit der ersten positiven Kutanreaktion besteht 2 Tage Gewichtsstillstand und 1 Tag unbedeutende Gewichtsabnahme. Bis zum Einsetzen des Fiebers zeigen die Stühle, was Zahl und Beschaffenheit anbelangt, keine Abweichung von der Norm, erst von da an werden sie häufiger und flüssiger.*

Unsere klinische Diagnose lautete: Miliare Tuberkulose, Primärherd im linken Mittelfeld. Die Sektion (Prof. *Ghon*) ergab einen etwa bohnengroßen, käsig pneumonischen, unscharf begrenzten Tuberkuloseherd im vorderen oberen Anteile des linken Oberlappens, käsige Tuberkulose der linken tracheobronchialen und der beiderseitigen paratrachealen Lymphknoten, ausgedehnte miliare Tuberkulose aller Lungenlappen, der Milz, Leber, der beiden Nieren.

Bei einem in der Inkubationszeit genau beobachteten Säugling wurde also bei wiederholten täglichen Messungen in der Zeit zwischen der letzten negativen und der ersten positiven Tuberkulinreaktion mit Ausnahme eines ganz unbedeutenden, mehrstündigen Anstieges auf nur 37,3° keine Temperatursteigerung beobachtet. Fieber setzte erst 20 Tage nach dem Auftreten der Allergie ein und hielt von da ab andauernd bis zum Tode an. Von einem Initialfieber kann also in diesem Falle nicht gesprochen werden.

Fall 2. L. M. Z.-Nr. 1409, geboren am 2. 10. 1921 in der Landesgebäranstalt, aufgenommen in die Klinik im Alter von 14 Tagen. Die 2 Tage nach der Aufnahme angestellte intrakutane Tuberkulinprobe mit 1 mg Alttuberkulin fiel negativ aus. Ebenso die Wiederholung am 5. 11. Am 6. 12. konnte bereits eine Schallverkürzung rechts hinten unten von der Scapula nach abwärts und korrespondierend in der rechten Axilla nachgewiesen werden; am 22. 12. zeigte das Röntgenbild eine Verschattung der ganzen rechten Seite, die durch kleine Verdichtungsherde bedingt war, am rechten Hilus fand sich ein etwa bohnengroßer dichter Schatten, der weit ins Lungengewebe hineinreichte. Auskultatorisch war bis auf spärliches Giemen über den betreffenden Lungenpartien und etwas abgeschwächtes Atmen ad basim kein Befund zu erheben. Anfangs Januar war bereits das Bild der miliaren Tuberkulose klinisch und röntgenologisch deutlich ausgeprägt. Am 7. 1. exitus letalis.

Die Temperatur hielt sich bis zum 29. 11. ständig unter 37°. Von da an bestand Fieber, das zwischen 37,8 und 39,5° schwankte, das bis zum Tode (7. 1.) andauernd anhielt. Die Zwischenzeit zwischen der letzten negativen und der ersten positiven Tuberkulinreaktion war hier leider ziemlich lang und betrug 48 Tage, da die *Tuberkulinprobe* erst am *23. 12.* aus äußeren Gründen wiederholt werden konnte; sie fiel *positiv* aus. Was die Gewichtskurve anbelangt, so stieg diese *von der* Aufnahme bis zum Eintritt des Fiebers fast stetig an. Das Körpergewicht war am 16. 10. 3600 g, am 29. 11. 4500 g, von da an stand das Kind im Gewicht bis zum 1. 1. (4460 g); dann in den letzten 6 Lebenstagen jäher Gewichtssturz auf 4000 g. Der Säugling wurde bis zum Tode von der Mutter, einer verhältnismäßig guten Amme, gestillt und zeigte die ganze Zeit keine Zeichen von seiten des Magen-Darmtraktes.

Die klinische Diagnose lautet: Miliare Tuberkulose, Tuberculosis pulmon. dextra primar. Die Sektion (Prof. *A. Ghon*) ergab einen kirschkerngroßen käsigen tuberkulösen Primärherd in den unteren hinteren Partien des rechten Unterlappens, nahe dem unteren Rande, mit hanfkorngroßen Konglomerattuberkeln in seiner nächsten Umgebung und käsige tuberkulöse Lymphadenitis der entsprechenden Lymphdrüsen. Miliare Tuberkulose gleichmäßig über alle Lungenlappen verstreut.



Auch in diesem Falle kann ein Initialfieber nicht angenommen werden. Bis zum 29. 11. bestanden normale Temperaturen, erst 6 Wochen vor dem Tode trat Fieber auf, das dann ununterbrochen bis zum Tode anhielt, so daß hier eher von einem „Terminalfieber" als von einem Initialfieber gesprochen werden könnte. Die erste positive Tuberkulinreaktion ist hier leider aus äußeren Gründen erst nach einem langen Intervall, ungefähr 2 Wochen vor dem Tode, ausgeführt worden, zu einer Zeit, da bereits mehr als 3 Wochen Fieber bestand. Trotzdem ist der Wert dieser Beobachtung dadurch durchaus nicht beeinträchtigt, da die Fieberkurve ganz eindeutig verlaufen ist.

Fall 3. N. F. Z.-Nr. 4150 wurde am 14. 3. geboren und am 20. 3., 6 Tage alt, in die Klinik aufgenommen. Die Mutter leidet an einer offenen Lungentuberkulose und war mit dem Kinde die ersten 6 Tage im gleichen Wohnraum beisammen. Der Säugling wiegt bei der Aufnahme 2070 g und zeigt keine Zeichen von Tuberkulose; er wird ausschließlich mit abgespritzter Frauenmilch ernährt. Eine am 21. 3. angestellte Intrakutanprobe mit 1 mg A.T. fällt negativ aus, ebenso die Wiederholung der Reaktion am 28. 3. *Am 18. 4., am 35. Lebenstage, ist die Tuberkulinprobe mit 1 mg A.T. intrakutan zum ersten Male positiv. Die Temperatur hat in der kritischen Zeit vom 6. bis zum 35. Lebenstag, dem Tage des Beginns der Allergie, 37,2° nicht überschritten; von seiten des Magen-Darmtraktes waren in dieser Zeit keinerlei Erscheinungen zu beobachten, auch die Gewichtskurve verlief vollständig ungestört.* In der Zeit vom 29. 3. bis 3. 4. war eine intensive Rötung des Rachens und ausgebreiteter Wangen- und Zungensoor vorhanden. Die Temperatur stieg in dieser Zeit zweimal auf 37,2°. Am 10. 5., 3 Wochen nach Eintritt der Allergie wurde bereits ein Lungenbefund festgestellt, die Milz war palpabel, die Temperatur stieg auf 38,5° und schwankte bis zum 15. von 37,2—37,5°. Dann hielt sie sich noch bis zum 28. 5. unter 37°. Am 29. 5. konnten bereits röntgenologisch in der Gegend des linken Hilus einige kleinfleckige Schattenherde, etwa in der Mitte des mittleren Lungenfeldes festgestellt werden. Von da an blieb die Temperatur über 37° mit ganz geringen Ausnahmen. Vom 10. 8. bestand ganz unregelmäßig intermittierendes Fieber zwischen 37,5 und 40°. Am 3. 8. wurden eindeutige meningitische Symptome festgestellt (Krämpfe, Opistotonus, Anisokorie, positiver Liquorbefund). Am 6. 8. starb das Kind im Alter von 6 Monaten.

Die Gewichtskurve war in den ersten Tagen, wohl unter dem Einfluß einer bestehenden Pharyngitis etwas flach, stieg aber später andauernd ziemlich gradlinig bis zum 29. 5. an, dem Tage, an welchem Fieber einsetzte; dann trat wieder eine Abflachung ein, die ungefähr 12 Tage dauerte und von einer weiteren Gewichtszunahme gefolgt war, die bis zum 30. 7. anhielt. In den letzten 6 Lebenstagen stürzte das Körpergewicht um 750 g.

Die Sektion (Prof. *A. Ghon*) ergab eine chronische Tuberkulose mit einer haselnußgroßen Kaverne in den medialen, basalen Partien des linken Unterlappens mit zahlreichen Konglomerattuberkeln im ganzen linken Unterlappen. Erbsengroße Konglomerattuberkeln in allen übrigen Lungenlappen in zerstreuter Anordnung. Meningitis tuberculosa.

Hier konnte also ein Initialfieber der Tuberkulose gleichfalls nicht festgestellt werden. In der kritischen Zeit zwischen der letzten negativen und der ersten positiven Tuberkulinreaktion bestand keine Temperaturerhöhung, die beiden Fieberzacken von 37,2° in der Zeit vom 29. 3. bis 3. 4. sind durch eine Pharyngitis genügend erklärt, die damals vorgenommene Tuberkulinreaktion verlief übrigens negativ. Die erste Fiebersteigerung bei vorhandener Allergie fand sich erst 3 Wochen nach Einsetzen derselben, also schon zu einer Zeit, wo die Tuberkulose bereits vorgeschritten war. Von da an blieb die Temperatur dauernd bis zum Tode über der Norm, so daß die erste Fieberzacke am 10. 5. eher den Beginn einer Terminalfieberperiode als ein Initialfieber darstellt.

Ganz analog verlief der folgende Fall *(Fall 4)*, der den Säugling N. A. (Z.-Nr. 6878) betraf. Er wurde am 3. 4. 1924 geboren und kam am 21. 5. mit einer ausgebreiteten Folliculitis abscedens und einer Phlegmone am Hinterkopf zur Aufnahme. Die Mutter des Kindes litt an einer offenen Tuberkulose und war bis zur Aufnahme des Kindes mit diesem beisammen. Die Temperatursteigerung in den ersten Tagen, die bis 37,8° erreichte, ist wohl mit Bestimmtheit auf die Hauterkrankung zurückzuführen. Vom 6. 6. an war das Kind fieberlos; die in dieser Zeit am 9. 6. vorgenommene Intrakutanprobe mit 10 mg A.T. verlief negativ. Am 22. 6. trat neuerdings Fieber auf, als dessen Ursache eine Pharyngitis angenommen wurde. Daneben bestand noch ein großer Folliculitisknoten in der linken Axilla und ein kleiner periproktaler Abszeß. Gleichzeitig flachte die Gewichtskurve ab, das Kind stand im Gewicht, die Stühle wurden flüssiger und häufiger. Von da an hielt das Fieber bis zum Tode an, langsam von 38,2° bis über 39° ansteigend. *Am 10. 7. wurde eine neuerliche intrakutane Tuberkulinprobe vorgenommen, die positiv ausfiel.* Zugleich trat exspiratorisches Keuchen und Husten mit bitonalem Beiklang auf, und es wurde ein Lungenbefund deutlich nachweisbar: rechts hinten, paravertebral vom Skapulawinkel nach abwärts gedämpfter Perkussionsschall, röntgenologisch ein unscharf begrenzter hilusnaher, rundlicher Schatten im rechten Mittelfeld. Schließlich zeigten sich miliare Symptome und am 2. 8. starb das Kind.

Der Säugling wurde die ganze Zeit hindurch mit Buttermilch-Mehlmischungen und Halbmilch-Griesbrei ernährt. Die Gewichtskurve stieg anfangs bis zum 22. 6., wenn auch nur allmählich an (3650—3840 g), von da an stand das Kind im Gewicht bis zum 27. 7., und in den letzten 6 Lebenstagen stürzte es bis auf 3100 g.

Die klinische Diagnose (Tuberculosis pulmonum, Tuberculosis miliaris, Pleuritis, Primärherd im rechten Mittelfeld) wurde durch die Sektion (Prof. *A. Ghon*) voll bestätigt. Es fand sich ein wallnußgroßer unregelmäßig begrenzter subpleuraler käsiger pneumonischer Herd mit zentraler Erweichung in der Spitze des rechten Unterlappens mit adhäsiver und interlobärer tuberkulöser Pleuritis der ganzen rechten Lunge. Miliare Tuberkulose.

Die wiederholten Temperatursteigerungen in der kritischen Zeit zwischen der letzten negativen und der ersten positiven

Tuberkulinreaktion können in diesem Falle nicht als Initialfieber angesprochen werden; denn erstens waren neben der Tuberkulose noch andere Krankheitsprozesse konkurrierend vorhanden, die schon allein das Fieber genügend erklären konnten, und zweitens kann das Fieber, selbst wenn es durch Tuberkulose bedingt sein sollte, nicht als Initialfieber aufgefaßt werden, da die Temperatur, ganz analog mit den drei vorher beschriebenen Fällen, in der kritischen Zeit wohl anstieg, aber von da an bis zum Tode andauernd über der Norm blieb. Auch hier kann also eher von einem Terminalfieber als von einem Initialfieber gesprochen werden.

II.

Dieser Gruppe von Fällen, in denen ein Initialfieber nicht nachzuweisen war, soll nun eine zweite entgegengestellt werden, in der zur Zeit der einsetzenden Tuberkulinempfindlichkeit tatsächlich Fieber vorhanden war. Es wird hier notwendig sein, jedesmal zu entscheiden, ob für die Temperatursteigerung die Tuberkulose allein als Ursache in Betracht kommt; nur unter diesen Umständen sind wir berechtigt, ein Initialfieber anzunehmen. Findet sich aber außer der Tuberkulose noch irgendeine andere pathologische Veränderung, die das Fieber erklären kann, so ist ein solcher Fall für die Frage des Initialfiebers nicht zu verwerten; immerhin gestattet er aber das Studium anderer Symptome der beginnenden Tuberkulose und deshalb sollen auch diese Krankengeschichten hier mitgeteilt werden. Hierher gehört vor allem der folgende Fall von primärer Darmtuberkulose, den wir von der Inkubation an zu beobachten Gelegenheit hatten.

Fall 5. L. J., geboren am 7. 5. 1921, wurde am 14. in die Klinik aufgenommen, von wo Mutter und Kind 16 Tage später gesund entlassen wurden. Am 7. 7. kam der Säugling mit einer ausgedehnten Staphylomykose und einer Folliculitis abscedens neuerdings zur Aufnahme. Im Eiter fand sich mikroskopisch und kulturell in überwiegender Mehrzahl Proteus vulgaris. In der Zeit zwischen der Entlassung aus der Klinik und der zweiten Aufnahme war das Kind mit seinem tuberkulösen Großvater wiederholt beisammen. Gleich bei der Aufnahme wurde Fieber festgestellt, das zwischen 37 und 38,5° schwankte und am 18. 7. sogar 39,7° erreichte. Das Fieber war durch die septischen Hautveränderungen hinlänglich erklärt; die gleich nach der Aufnahme angestellte Tuberkulinreaktion verlief negativ. Auch in der Folgezeit bestand noch anhaltend remittierendes Fieber zwischen 37—38,2°. Das *Kind* wurde von der eigenen Mutter, einer mittelmäßigen Amme, gestillt und hielt sich im Körpergewicht. Die einzelnen Folliculitisknoten wurden täglich inzidiert, das Krankheitsbild besserte sich dabei allmählich. Am 2. 8. war die Pirquetsche Kutanreaktion wiederum negativ. Die Temperatur hielt sich von

da an bis zum 14. 8. andauernd zwischen 36 und 37,5° und stieg an diesem Tage neuerlich auf 38° an. Als Ursache wurde eine etwa kleinkirschgroße Drüsengeschwulst am Halse festgestellt, aus der durch Punktion dünnflüssiger gelber Eiter entleert wurde. *Die am 20. 8. abermals angestellte Pirquetsche Kutanreaktion war deutlich positiv;* gleichzeitig zeigten sich Störungen von seiten des Darmes in Form von Durchfällen und schmerzhaften Koliken; auch in der Folgezeit konnten immer wieder von Zeit zu Zeit dünnbreiige Stühle beobachtet werden. Die letzte Fieberzacke von 39,2° am 11. 9. ist durch ein Erysipel bedingt gewesen. Am 15. 9. starb das Kind im Alter von 4 Monaten.

Das Körpergewicht des Kindes hat in der ersten Zeit bis zum Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit ständig, wenn auch unbedeutend zugenommen (von 3450 g am 7. 7. auf 3650 g am 20. 8.). *Vom Tage der ersten positiven Tuberkulinreaktion an nahm es unaufhaltsam bis zum Tode ab (14. 9. 3050 g).* Der Säugling wurde in der ersten Zeit bis 8. 8. ausschließlich gestillt und dann allmählich auf eine Buttermilch-Schleimmischung übergeführt, so daß er bereits am 22. 8. vollständig abgestillt war.

Die Sektion (Prof. *A. Ghon*) ergab eine primäre Darmtuberkulose im oberen Dünndarm in Form von 4—5 kleinen tuberkulösen Geschwüren mit starker Schwellung und Verkäsung der mesenterialen Lymphdrüsen. In beiden Lungen waren mehrere stecknadelkopfgroße Miliartuberkel, die tracheobronchealen Drüsen waren kaum geschwollen.

Das der auftretenden Tuberkulinempfindlichkeit unmittelbar vorangehende Fieber ist in diesem Falle also durch die bestehende septische Erkrankung der Haut restlos erklärt; ein Initialfieber kann hier nicht mit Sicherheit angenommen werden. Inwieweit das Fieber durch die beginnende Tuberkulose beeinflußt wurde, ist nicht zu ermitteln.

Fall 6. F. V. Z.-Nr. 6878 wurde am 9. 11. 1922 geboren und im Alter von 3 Monaten wegen einer Ernährungsstörung und ausgedehnten Folicullitis abscedens in die Klinik aufgenommen. Die Mutter des Kindes litt an einer Lungentuberkulose. Das Kind fieberte bereits bei der Aufnahme, was auf die bestehende Hauterkrankung bezogen wurde, zumal eine 6 Tage nach der Aufnahme vorgenommene intrakutane Tuberkulinprobe negativ verlief. Dann war der Säugling kurze Zeit fieberlos, bis am 15. 2. abermals eine Fieberperiode einsetzte, die etwa 8 Tage anhielt und als deren Ursache eine Pyurie aufgedeckt wurde. Eine auf der Höhe des Fiebers angestellte Tuberkulinreaktion mit 1 mg Alttuberkulin blieb negativ. In der Folgezeit hielt sich die Temperatur andauernd zwischen 37 und 38° mit wiederholten, kurzdauernden hohen Fieberzacken, die jedesmal 40° erreichten, ein Fiebertypus, wie er ganz dem Verlaufe einer Pyurie entspricht. *Inzwischen war die am 2. 3. wiederholte Tuberkulinprobe mit 1 mg Alttuberkulin intrakutan deutlich positiv.* Wenige Tage später wurden klinisch die ersten Lungensymptome festgestellt, eine Dämpfung des Perkussionsschalles in der rechten Achselhöhle und rechts im Interskapularraum, mit rauhem Atmen darüber; am 24. 3. fand sich ein entsprechender Röntgenbefund in Form eines *Sluka*schen Schattens am rechten Hilus, und um dieselbe Zeit war bereits quälender Husten zu beobachten. Wiederholt angestellte Tuberkulinproben fielen in der Folgezeit jedesmal positiv aus. Am 2. 5. war die Milz palpabel. Aus dem



*Sluka*schen Schatten entwickelte sich nun unter unserer Beobachtung eine interlobäre Pleuritis im rechten unteren Lungenspalt, die viele Monate anhielt. Das Kind stand fast 2 Jahre hindurch bei und in klinischer Beobachtung und wird seither ambulatorisch weiter behandelt. Es ist heute 3½ Jahre alt, geistig und körperlich vollkommen entsprechend entwickelt, ist andauernd fieberlos, der Lungenbefund ist vollkommen stationär, obwohl das Kind nach der Entlassung aus der Klinik Masern und Keuchhusten durchgemacht hat. Es wurde vom Tage der Aufnahme an künstlich ernährt, anfangs mit Buttermilch-Mehlmischungen, später mit Griesbrei und Rindssuppe und nahm mit Ausnahme der ersten Tage andauernd und durchaus befriedigend an Körpergewicht zu; *nur nach dem Auftreten der ersten Tuberkulinreaktion wurde eine Gewichtsabnahme von 200 g in 6 Tagen festgestellt.* In der ersten Woche nach der Aufnahme erbrach der Säugling wiederholt; nach Zufuhr von konzentriertem Griesbrei schwand das Erbrechen völlig. Störungen von seiten des Darmes fehlten die ganze Zeit der Beobachtung hindurch.

Auch in diesem Falle sind wir nicht berechtigt, von einem Initialfieber zu sprechen; die Temperatur in der Zeit der beginnenden Allergie ist durch die gleichzeitig bestehende Pyurie restlos erklärt.

III.

Es folgen schließlich solche Fälle von beginnender Tuberkulose, bei denen zur kritischen Zeit tatsächlich Fieber beobachtet wurde, das alle charakteristischen Zeichen des Initialfiebers zeigte und deshalb als solches gedeutet werden kann.

Der erste Fall (7) J. V. (Z.-Nr. 7793) betraf ein Kind, das am 23. 8. 1923 geboren wurde und am 4. 10. 1924 in die Klinik zur Aufnahme kam, wo es 6 Monate in Beobachtung stand. Die hier vierwöchentlich vorgenommene Tuberkulinprobe war jedesmal negativ. Am 28. 4. 1925 wurde das Kind nach Hause entlassen, mußte aber wenige Wochen später, am 22. 5. 1925 wieder aufgenommen werden, da es an einer Bronchitis erkrankt war. In der Zwischenzeit wohnte das Kind mit einer tuberkulösen Schwester zusammen. *Die am Tage der Aufnahme ausgeführte Tuberkulinprobe fiel negativ aus.* Über der Lunge war beiderseits außer diffusen bronchitischen Geräuschen pleurales Knarren an der Basis zu hören, röntgenologisch konnte kein Befund erhoben werden; das Kind hustete stark, anfallsweise, krampfartig und war heiser. Die Temperatur stieg nach der Aufnahme langsam an, erreichte am 5. Tage 39,6°, fiel dann im Laufe der nächsten 8 Tage wieder auf 37° ab und schwankte in der Folgezeit um 37°. Nur am 10. 6. fand sich noch ein mäßiger Temperaturanstieg auf 37,6°, für den kein Grund gefunden werden konnte. Zu Hause hatte das Kind 1450 g an Körpergewicht abgenommen; infolge der verdächtigen Anamnese wurde die Tuberkulinprobe wöchentlich wiederholt. *Am 5. 6. war sie nach intrakutaner Injektion von $^{1}/_{10}$ mg Alttuberkulin bereits deutlich positiv* und blieb es in der Folge. Die Nahrungsaufnahme war zur Zeit der erhöhten Temperatur schlecht, es bestand Appetitlosigkeit. *Zu Beginn des Fiebers nahm das Körpergewicht um etwa 100 g ab;* mit dem Temperaturabfall besserte sich der Appetit und damit das Allgemeinbefinden des Kindes. Irgendwelche Symptome von seiten des Darmes wurden die ganze Zeit hindurch nicht beobachtet. Ein am 29. 5. erhobener Blutstatus ergab:

4600000 Erythrozyten, 13900 Leukozyten, 47% Hämoglobin, 1% Basophile, 3% Eosinophile, 5% Myelozyten, 7% Jugendformen, 15% Stabkernige, 35% Segmentkernige, 23% Lymphozyten, 7% Monozyten, 4% *Türk*sche Formen, 4% Erythroblasten. Die Senkungsgeschwindigkeit 15 Minuten, Diazo ø, Urochromreaktion ø. Das Kind stand bis zum 30. 6. 1925 in klinischer Behandlung, nahm von der Aufnahme an mit Ausnahme der oben angeführten Gewichtsabnahme zur Zeit des Initialfiebers andauernd an Gewicht zu und gedieh recht befriedigend. Es wurde in der Folgezeit ambulatorisch weiter beobachtet und hat sich auch da recht gut entwickelt. Über der Lunge ist gegenwärtig kein pathologischer Befund zu erheben.

Hier ging also dem Auftreten der Allergie eine etwa zehntägige Fieberperiode voraus, in der die Temperatur zwischen 37,2 und 39,5 schwankte. Es wäre gesucht, als Ursache derselben eine unspezifische Lungenerkrankung anzunehmen, und es ist naheliegend, den Befund über der Lunge ebenso wie das Fieber mit der Tuberkuloseinfektion in Zusammenhang zu bringen, zumal die Anamnese auf die Tuberkulose hinweist und die zu dieser Zeit angestellte Tuberkulinreaktion eindeutig positiv war. Wir sind also berechtigt, hier ein Initialfieber anzunehmen. Ein ganz analoges Verhalten konnte in folgendem Falle beobachtet werden.

Fall 8. K. A. (Z.-Nr. 2620), geboren am 17. 10. 1923, wurde im Alter von 7 Tagen in die Klinik aufgenommen. Die Mutter des Kindes litt an einer Tuberkulose der Mamma mit Fistelbildung, im Fisteleiter konnten Tuberkelbazillen festgestellt werden; zudem war der Säugling im Alter von 7 Monaten 34 Tage lang einer zweiten Infektionsquelle, einem tuberkulösen Kinde im gleichen Zimmer, ausgesetzt. Neunzehn in 10- bis 14tägigen Intervallen angestellte Intrakutanproben fielen negativ aus, die letzte mit 1 mg Alttuberkulin am 25. 5.; *erst die zwanzigste am 25. 6. 1924 war positiv.*

Die Temperatur verlief in der kritischen Zeit anfangs vollständig normal und blieb andauernd unter 37°. *Am 17. 6. setzte unmotiviert eine Fieberperiode ein, die Temperatur stieg auf 37,8° und hielt sich bis zum 23., also über eine Woche, leicht intermittierend über 37°. 2 Tage später war die Tuberkulinprobe (1 mg A.T. intrakutan) positiv.* Über der Lunge war um diese Zeit weder auskultatorisch noch perkuttorisch irgendein pathologischer Befund zu erheben; der erste physikalische Lungenbefund konnte erst anfangs August festgestellt werden. Dagegen zeigte die Röntgenplatte bereits Ende Juni einen kleinen, etwa erbsengroßen unscharfen Herd im rechten Mittelfeld und einen deutlichen rechtsseitigen paratrachealen Drüsenschatten. Störungen von seiten des Magens und Darmes wurden nicht beobachtet. Die Gewichtskurve stieg während der ganzen Zeit an; das Körpergewicht hat in der Zeit zwischen der letzten negativen und der ersten positiven Tuberkulinprobe um 700 g zugenommen. *Nur am Tage der ersten positiven Tuberkulinreaktion zeigte die Gewichtskurve eine unbedeutende Gewichtsabnahme.* Das Kind stand bis zum 22. 10. in klinischer Behandlung und konnte in recht befriedigendem Zustand in Außenpflege gegeben werden. Beim Abgang von der Klinik war außer einem deutlich verbreiteten Mittelschatten auf der Röntgenplatte nichts besonders nachzuweisen. Das Kind ist heute fast 3 Jahre alt, wiegt 13 kg, befindet

sich wohl und ist geistig ganz entsprechend entwickelt, hustet nicht und zeigt keine besondere Anfälligkeit gegen Infekte. Es macht den Eindruck eines gesunden, vielleicht etwas schwächlichen Kindes.

Die der ersten positiven Tuberkulinprobe vorangehende achttägige Fieberperiode entspricht also in diesem Falle ganz einem Initialfieber und muß als solches gedeutet werden.

Hier verdient weiter der folgende Fall (9) angeführt zu werden, der den jungen Säugling V. J. (Z.-Nr. 6867) betraf, welcher im Alter von 8 Tagen mit einem 2½ Monate alten tuberkulösen Säugling beisammen war und von diesem infiziert wurde. 3 Wochen standen die Betten der Kinder im gleichen Raume, nur ½ m voneinander entfernt. Der Säugling wurde am 14. 5. 1924 geboren und am 22. 5. in die deutsche Kinderklinik in der Landesfindelanstalt aufgenommen. Die am 9. 6. angestellte intrakutane Tuberkulinprobe mit $^1/_{10}$ mg Alttuberkulin verlief negativ; *die Wiederholung am 18. hatte bereits ein positives Ergebnis. Die Temperatur des Kindes hielt sich bis zum 12. 6. in normalen Grenzen und hat in dieser Zeit 37° nie erreicht, am 12. 6. stieg sie auf 37,4° an und blieb mit unregelmäßigen Schwankungen bis zum 19. 6. zwischen 37 und 37,6°,* dann fiel sie unter 37° und hielt sich so bis zum 26. 6. Von da folgte wieder eine Fieberperiode mit deutlich remittierendem Fieber bis zu 38,6°, die bis zum 12. 7. andauerte, dann blieb die Temperatur bis zur Entlassung der Kindes (19. 9.) vollständig normal. Gleichzeitig mit dem ersten Fieberanstieg setzte Husten ein, der Brustkorb war gehoben, in der rechten Achselhöhle wurde eine Verkürzung der Klopfschalls nachgewiesen, während auskultatorisch über der Lunge kein abnormer Befund zu erheben war. Die Nahrungsaufnahme war zur Zeit der Temperaturerhöhung wesentlich schlechter als früher, die Stühle wurden häufiger und flüssiger; am 10. 7. wurden zweimal asphyktische Anfälle beobachtet; die Röntgenplatte zeigte bereits am 11. 6. rechts am Hilus einen dreieckigen unscharf begrenzten *Sluka*schen Schatten. Das Kind wurde die ganze Zeit hindurch von der eigenen Mutter, einer guten Amme gestillt; die Gewichtskurve stieg andauernd gleichmäßig an, das Körpergewicht hat bei der Aufnahme 2270 g, bei der Entlassung im Alter von 4 Monaten 5900 g betragen. *In der Zeit vom 12. bis 17. 6. unmittelbar vor der ersten positiven Tuberkulinreaktion, stand das Kind einige Tage hindurch im Gewicht.*

Der Lungenbefund blieb die ganze Zeit der klinischen Beobachtung hindurch vollständig unverändert; der Säugling gedieh recht gut und konnte am 19. 9. gutem Zustande mit der Mutter nach Hause entlassen werden. Er ist heute über 2 Jahre alt und soll geistig und körperlich gut entwickelt sein, wie wir von den Eltern in Erfahrung gebracht haben. Zur Nachuntersuchung war er leider nicht zu bekommen.

Auch hier ist also bei einem tuberkuloseinfizierten Säugling unmittelbar vor der ersten positiven Tuberkulinreaktion, gleichzeitig mit Husten und mit einem klinisch und röntgenologisch nachweisbaren Lungenbefund Fieber beobachtet worden, das als Initialfieber angesprochen werden muß.

In diese Gruppe von Beobachtungen gehört ferner der letzte Fall (10). Es handelte sich gleichfalls um einen jungen Säugling, J. V., der am 4. 4. 1924 geboren und im Alter von 45 Tagen, am 19. 5. in die Klinik aufgenommen

wurde. Die Mutter litt an einer offenen Phthise und starb während des Aufenthaltes des Kindes in der Klinik Ende September an Lungentuberkulose. Die erste am 20. 5. vorgenommene intrakutane Tuberkulinprobe war negativ, *die Wiederholung am 5. 6. hatte ein positives Ergebnis. Die Temperatur war anfangs normal, andauernd unter 37°, stieg dann am 5. 6. zur Zeit der ersten positiven Tuberkulinreaktion auf 37,6° und hielt sich 3 Tage auf dieser Höhe;* dann folgten am 15. 6. eine eintägige Steigerung auf 38,4° als Reaktion auf die Clauden-Umspritzung eines Angioms und nachher wieder Abfall zur Norm. Vom 1. bis 20. 7. bestanden subfebrile Temperaturen bis 37,5°, von da an wieder normale Verhältnisse. Zur Zeit des ersten Fieberanstiegs wurde rechts in der Axilla und paravertebral eine leichte Schallverkürzung festgestellt, während auskultatorisch kein Befund erhoben werden konnte. Röntgenologisch fand sich zur gleichen Zeit ein kleiner, unscharf begrenzter Schattenherd rechts im Mittelfelde in der Nähe des Hilus. Am 13. 6. wurde folgender Befund erhoben: Gehobener Thorax, rechts vorn von der 4. bis zur 7. Rippe, seitlich bis zur rechten Parasternallinie und anderseits bis zur Mamillarlinie intensiv gedämpfter Perkussionsschall, darüber bronchialähnliches Atmen.

Das Kind wurde mit abgezogener Frauenmilch ernährt und nahm bis zum 1. 6. recht befriedigend an Gewicht zu (von 2650 g auf 2960 g); *dann setzte unmittelbar vor dem Beginne des Fiebers und dem Eintritt Tuberkulinempfindlichkeit, eine Gewichtsabnahme, ein,* welche bis zum 5. 6. anhielt und einen Gewichtsverlust von 600 g zur Folge hatte. Gleichzeitig wurde eine Häufung der Stühle beobachtet, die Stühle waren grün und flüssig, das Kind erbrach zwei- bis dreimal täglich. Vom 18. 6. nahm das Körpergewicht wieder zu, die Symptome von seiten des Magen-Darmtraktes schwanden und das Kind gedieh wieder. Dann flachte zur Zeit der subfebrilen Temperaturen die Gewichtskurve wieder ab, um nachher wieder gleichmäßig anzusteigen. 9 Monate später starb das Kind an einer interkurrenten Grippe.

Zur Zeit der beginnenden Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin wurde also auch in diesem Falle eine wenige Tage anhaltende Fieberperiode beobachtet, die einem Initialfieber entspricht.

Wenn wir also unsere Beobachtungen bezüglich des Intialfiebers zusammenfassen, so lassen sich unsere Fälle in drei Gruppen einteilen: Zur ersten gehören diejenigen, bei welchen ein Intialfieber nicht festgestellt werden konnte (1, 2, 3, 4), zur zweiten jene, bei denen gleichzeitig mit der Allergie ein anderer Krankheitsprozeß konkurrierend in Erscheinung trat, so daß das Fieber nicht mit Sicherheit auf die Tuberkuloseinfektion bezogen werden kann (5, 6) und zur dritten zählen wir schließlich solche, wo zur Zeit der ersten positiven Tuberkulinreaktion eine kürzere oder längere Fieberperiode vorhanden war, die als Initialfieber gedeutet werden muß (7, 8, 9, 10).

Es liegt nun nahe, zu untersuchen, was für Kinder es waren, die beim Einsetzen der Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin mit

Fieber geantwortet haben, bzw. ein solches vermissen ließen, welche Eigentümlichkeiten der weitere Verlauf der Tuberkulose gezeigt hat, welche Reaktionen sonst noch von seiten des Organismus auf die Infektion aufgebracht wurden und wie sich bei jeder von beiden Gruppen der Lungenbefund verhielt. Da ergibt sich nun, daß die Fälle ohne Initialfieber durchwegs der Gruppe angehörten, die wir in einer früheren Mitteilung als die „akute foudroyante Form“ der Säuglingstuberkulose bezeichnet haben und die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie ununterbrochen fortschreitet und ohne jede Remission oder irgend ein Latenzstadium rasch zur Generalisierung, also zur Miliartuberkulose führt. Die Säuglingstuberkulosen unserer ersten Gruppe, deren rascher Ablauf aus nachstehender Tabelle deutlich ersichtlich ist, sind ein Schulbeispiel für diese Verlaufsform der Tuberkulose. Sie zeigten ferner alle eine ganz eindeutige Übereinstimmung der Temperaturkurve und verhielten sich auch hinsichtlich des Körpergewichtes vollkommen gleich. Abgesehen von kleinen, kurz dauernden Temperatursteigerungen, infolge von interkurrenten Erkrankungen verlief die Temperaturkurve in der Inkubation und im frühsekundären Stadium unter 37°. Der Fieberanstieg setzte ziemlich spät ein und zwar gewöhnlich

Zahl	Zeitpunkt der Infektion	Eintritt der Allergie	Exitus
I	In den ersten 21 Lebenstagen	Am 46. Lebenstag	Im Alter von 3 Monaten
II	„ „ „ 14 „	„ 82. „	„ „ „ 3 „
III	„ „ „ 6 „	„ 35. „	„ „ „ 5 „
IV	„ „ „ 2 1/2 Monaten	Mit 4 Monaten	„ „ „ 5 „

erst 4—6 Wochen vor dem Tode[1]). Zu Beginn des Fiebers war also die tuberkulöse Erkrankung schon weit vorgeschritten, was auch daraus zu ersehen war, daß um diese Zeit schon meist Milz- und Leberschwellung gefunden werden konnte. Da ferner die Temperatur von da an nicht mehr zur Norm abstieg, sondern bis zum Tode erhöht blieb, also sozusagen das Terminalstadium der Tuberkulose begleitete, so kann hier — auch zu Beginn der Fieberperiode — nicht von einem Initialfieber gesprochen werden, sondern folgerichtig eher von einem „Terminalfieber“. Auch die Gewichtskurve verhielt sich in allen vier Fällen ziemlich analog: man konnte deutlich drei Ab-

[1]) Nur im Fall 3 wurde schon früher, etwa 3 Monate vor dem Tode, eine subfebrile Periode beobachtet, die zirka 2 Monate anhielt und erst dann zu höheren Temperaturen anstieg.

schnitte unterscheiden: im ersten, bis zum Einsetzen der terminalen Fieberperiode, fast gradliniger Gewichtsanstieg, dann, nach Fieberbeginn, horizontaler Verlauf der Gewichtskurve, das Kind stand im Gewicht, und schließlich unmittelbar vor dem Tode in der letzten Lebenswoche ein rapider Gewichtssturz, der bis zu 3/4 kg betragen hat.

Der lokale Befund war in zwei Fällen zu Beginn der Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin weder klinisch noch röntgenologisch nachweisbar, bei den beiden andern, bei denen aus äußeren Gründen die Tuberkulinprobe erst spät wiederholt werden konnte und wo die Zwischenzeit zwischen der letzten negativen und der ersten positiven Tuberkulinreaktion besonders lang war, war er deutlich ausgesprochen. Die Sektion ergab in allen Fällen einen kleinen primären Lungenherd (kirsch-, haselnuß-, bohnen- und walnußgroß), der zentral erweicht und meist käsig verändert war.

Alle vier Säuglinge waren bereits im ersten Trimenon infiziert und starben noch vor Ablauf des ersten Lebenshalbjahres. Ich möchte schließlich noch erwähnen, daß auch jener Fall, *den Kleinschmidt* mitgeteilt hat, und bei dem er gleichfalls kein Initialfieber beobachten konnte, in jeder Hinsicht dieser Gruppe unserer Fälle gleicht.

Ziehen wir nun jene Kinder in Betracht, bei welchen mit Bestimmtheit ein Initialfieber beobachtet werden konnte, so ergeben sich veilleicht auch hier einige übereinstimmende Merkmale; das auffallendste ist, daß diese Fälle einen gewissen gutartigen Verlauf gezeigt haben; bis auf Fall 10, der an einer interkurrenten grippalen Infektion gestorben ist, leben noch alle, sie befinden sich verhältnismäßig wohl und die Tuberkulose ist bei ihnen vollkommen stationär, obwohl sich unter ihnen, wie die nachfolgende Tabelle zeigt, auch frühzeitig infizierte Säuglinge befinden und seit der Infektion bereits zwei bis drei Jahre verflossen sind. Außer einer Vergrößerung der Bronchialdrüsen ist heute klinisch wie röntgenologisch kein Befund über der Lunge zu erheben. Französische Autoren wie *Debré* und *Jean-*

Fall	Eintritt der Allergie	Ausgang der Infektion
VII	Im Alter von 1 3/4 Jahren	3 Jahre alt und gesund
VIII	„ „ „ 8 Monaten	2 3/4 „ „ etwas schwächlich
IX	„ „ „ 35 Tagen	2 1/4 „ „ ungesund
X	„ „ „ 2 Monaten	mit 9 Monaten an einer interkurrenten Infektion gestorben

non haben dieser Form der Säuglingstuberkulose besondere Aufmerksamkeit entgegengebracht und sie die „floride Form" (forme floride) der Säuglingstuberkulose genannt, ein Name, der mir nicht glücklich gewählt zu sein scheint, weil er geeignet ist, Verwirrung zu stiften; es wäre zweckmäßig, diese Form einfach als die benigne zu bezeichnen. Nebenbei sei noch erwähnt, daß schon diese Autoren den gutartigen Verlauf dieser Fälle auf einen geringen Kontakt mit der Infektionsquelle oder auf eine schwache Kontagiosität derselben zurückführen. Was nun das Verhalten der Fieber- und Gewichtskurve anbelangt, so ist in unseren Fällen gleichfalls eine gewisse Übereinstimmung nicht zu übersehen. Die Temperatur ist vor dem Einsetzen des Initialfiebers vollständig normal, steigt dann allmählich an, erreicht 37,6 bis 39,5, dauert drei bis zehn Tage an und fällt meist lytisch ab; nur im Falle 10 sinkt das Fieber ziemlich rasch zur Norm. Dem Initialfieber folgen in den nächsten Wochen noch Temperaturerhöhungen nach, entweder in Form kurzdauernder Fieberzacken oder als mehrtägige, bis 10 Tage anhaltende Fieberperioden. Der Beginn des Initialfiebers ging in unseren Fällen der Allergie regelmäßig nur um wenige Tage voran, zweimal wurde die Tuberkulinreaktion erst am Ende der Fieberperiode positiv, nachdem sie zu Beginn derselben noch negativ verlaufen war. Die Allergie ist in diesen Fällen etwa 27 bis 62 Tage nach der Infektion aufgetreten. Das Körpergewicht verhielt sich in Fall 7, 8, 9 annähernd gleich, die Gewichtskurve stieg trotz des Initialfiebers unverändert an, abgesehen von kurzdauernden und unbedeutenden Gewichtsabnahmen zu Beginn oder am Ende des Fieberstadiums. Nur in Fall 10 trat mit dem Einsetzen des Initialfiebers eine etwa 3 Wochen anhaltende Gewichtsabnahme ein, das Kind nahm in dieser Zeit um 660 g an Gewicht ab. Der Lungenbefund war zur Zeit der ersten positiven Tuberkulinreaktion in einem Fall sehr ausgesprochen, in anderen wieder weniger, so daß keine besondere Regelmäßigkeit festgestellt werden konnte. Was die Infektionsquelle anbelangt, so handelt es sich hier teils um extra, teils um intrafamiliäre Infektionen.

Wir können also sagen, daß in gewissen Fällen von beginnender Tuberkulose ein Initialfieber mit Bestimmtheit nachzuweisen ist, daß aber ein solches in anderen Fällen ebenso sicher vermißt wird. Wir konnten ferner feststellen, daß in vier rasch zum Tode führenden Säuglingstuberkulosen im ersten Lebenshalbjahre regelmäßig Temperatursteigerungen ähnlicher

Art gefehlt haben, und daß sie bei vier günstig verlaufenden Fällen beobachtet werden konnten. Ich möchte aber diese zuletzt angeführte Tatsache lediglich registrieren, ohne weiteres Schlüsse auf die Art der Fälle zu ziehen, bei denen Initialfieber fehlt bezw. vorhanden ist; dazu erscheint mir das vorliegende Material doch noch zu klein. Es erscheint mir aber wichtig, die Tatsache zu unterstreichen, daß Initialfieber nicht immer vorhanden sein muß und daß es nicht angeht, auf Grund einer Beobachtung ein solches abzulehnen, ebensowenig wie es berechtigt ist, anzunehmen, daß in den meisten Fällen in dieser Periode der Tuberkuloseerkrankung Fieber zu finden sein dürfte, da in allen drei Fällen konstant Temperaturerhöhungen gefunden werden konnten. *(H. Koch.)* Ich glaube nicht, daß das Initialfieber mit der Allergie in einem anderen Zusammenhang steht, als daß das Fieber und die Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin (in Form der kutanen oder der ihr ungefähr entsprechenden intrakutanen Einverleibung mit $^1/_{10}$—1 mg Tuberkulin) gleichzeitig manifest werden. Es ist sicher richtig, wie das *Kleinschmidt* gelegentlich der Ablehnung des Initialfiebers wieder hervorgehoben hat, daß sich die Tuberkulinempfindlichkeit allmählich entwickelt und daß die Kutanreaktion oder Intrakutanreaktion von $^1/_{10}$—1 mg Tuberkulin nur einen bestimmten Grad der Empfindlichkeit anzeigt. Das spricht aber nicht, wie er weiter annimmt, dagegen, daß gerade zur Zeit der sichtbar werdenden Tuberkulinempfindlichkeit Fieber einsetzen kann; es braucht nicht durch diese bedingt zu sein, sondern kann einfach koordiniert, gleichzeitig mit ihr auftreten. Wir konnten ja zu dieser Zeit, worauf ich später noch genauer zurückkommen will, noch andere allgemeine Erscheinungen, zum Teil auch lokale Symptome von seiten der Lunge feststellen oder im Laufe der nächsten Zeit das Auftreten solcher beobachten. Es scheint aus all dem hervorzugehen, daß um die kritische Zeit der beginnenden Tuberkulinempfindlichkeit schon die lokalen, durch die Tuberkulose gesetzten Veränderungen soweit vorgeschritten sind, daß sie eine starke Allgemeinreaktion von seiten des Organismus hervorrufen können, wie es das Fieber darstellt. Wir befinden uns hier in Übereinstimmung mit dem Tierversuch *(Hamburger, Römer, R. Debré, Paraf* und *Bonnet)*, indem beim Meerschweinchen nach subkutaner Infektion mit Tuberkelbazillen gleichzeitig mit dem Positivwerden der Tuberkulinreaktion der Primärherd nachweisbar wird. Auf das Auftreten von Temperatursteigerungen beim Tiere um diese Zeit ist noch nicht ge-

achtet worden, Versuche, welche gegenwärtig bei uns im Gange sind, werden vielleicht diese Lücke ausfüllen können. Es wäre also denkbar, daß in den Fällen, wo ein Initialfieber auftritt, sowohl das Fieber als auch die Reaktionsfähigkeit auf die üblichen Tuberkulindosen gleichzeitig und koordiniert auftreten, wenn der Lokalprozeß in den primär erkrankten Organen bis zu einem bestimmten Grade vorgeschritten ist.

Soviel zur Frage des Initialfiebers. Es erübrigt noch festzustellen, ob im frühsekundären Stadium der Tuberkulose neben dem Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit und außer einem Initialfieber noch *andere Allgemeinerscheinungen* zu beobachten sind. Es soll betont werden, daß in der deutschen Literatur solche bisher nirgends Erwähnung fanden, nicht einmal von den Autoren, welche auf die zu dieser Zeit vorhandene Temperatursteigerung hingewiesen haben. So hebt *Herbert Koch* ausdrücklich hervor, „daß durch die eben gesetzte Infektion mit Tuberkulose der Organismus in seinen allgemeinen Funktionen absolut nicht beeinträchtigt ist und daß man um diese Zeit nur ein Symptom findet, das zu den allgemeinen gehört, das Fieber. Außer diesem bietet sich uns trotz genauester Beobachtung kein Allgemeinsymptom, das für die beginnende tuberkulöse Erkrankung sprechen könnte". Demgegenüber betonen französische Autoren: *(Debré* und *Laplane*, *Ribadeau-Dumas*, *Marfan)*. daß das Fieber noch von anderen Allgemeinsymptomen begleitet ist, vor allem von einer gewissen Gewichtsabnahme (perte de poids) und dann von Zeichen einer Ernährungsstörung (troubles digestives). Was die erste anbelangt, so ist sie „meistens nicht hochgradig und beträgt durchschnittlich etwa 200 g. Nur ganz ausnahmsweise sind große Gewichtsstürze bis 600 g festgestellt worden. Mitunter kommt es gleichzeitig zu Wachstumstillstand. Die Ernährungsstörung tritt durch Appetitlosigkeit und vor allem dadurch in Erscheinung, daß häufige, flüssige und grüne Stühle entleert werden. Dagegen ist Erbrechen nur selten zu beobachten". In unseren Fällen konnten wir gleichfalls derartige Beobachtungen machen, sie sind in der nebenstehenden Tabelle übersichtlich zusammengestellt.

Es konnten also in der Hälfte der Fälle unabhängig davon. ob ein Initialfieber bestanden hat oder nicht, zur Zeit des Auftretens der nachweisbaren Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin durchfällige Erscheinungen beobachtet werden, die als parenteral bedingt aufgefaßt werden müssen. Ganz besonders beweisend scheinen mir hier jene Beobachtungen zu sein, die

Fall	Art der Ernährung	Gewichtskurven	Zahl u. Beschaffenheit der Stühle	Initialfieber	Anmerkung
	zur Zeit der ersten positiven Tuberkulinreaktion				
I.	abgezogene Frauenmilch	2 Tage Stillstand, 1 Tag geringe Gewichtsabnahme	häufiger und flüssiger	ø	
II.	Brust	Gewichtsstillstand	unverändert	ø	Die Tuberkulinprobe erst spät wiederholt, daher nicht verwertbar
III.	abgezogene Frauenmilch	Gewichtskurve unverändert	unverändert	ø	
IV.	künstlich	schon vorher abgeflacht	vermehrt und flüssig	ø	wie Fall II
V.	künstlich	vor Beginn der Allergie bis zum Tode Abnahme	Durchfall u. Kolik	?	
VI.	künstlich	Abnahme um 200 g in 6 Tagen	unverändert	?	Pyurie
VII.	künstlich	Abfall um 100 g	unverändert	+	
VIII.	künstlich	eintägige Abnahme	unverändert	+	
IX.	Brust	5 Tage Stillstand	flüssiger und häufiger	+	
X.	abgezogene Frauenmilch	600 g Abnahme	flüssiger und häufiger	+	2—3 mal Erbrechen täglich

Kinder betreffen, welche die ganze kritische Zeit hindurch mit Frauenmilch ernährt wurden, da hier jede alimentäre Schädigung mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Wachstumstillstand wurde nur im Falle 2 festgestellt. In allen Fällen, mit Ausnahme des Falles 3 und 4 war ferner zu dieser Zeit eine Veränderung im Verlaufe der Gewichtskurve wahrnehmbar, entweder in Form eines kurzdauernden Gewichtstillstandes oder einer unbedeutenden Abnahme, nur im Falle 10 hat der Gewichtsverlust 660 g betragen. Fall 5 ist deshalb bemerkenswert, weil hier mit dem Tage der ersten Tuberkulinreaktion Gewichtsabnahme eingesetzt hat, die bis zum Tode anhielt. Die Fälle 2 und 4, in denen das Körpergewicht zur Zeit der auftretenden Allergie das Körpergewicht gleichfalls nicht mehr zugenommen hat, sind für diese Frage nicht recht zu verwenden, da hier die Tuberkulinreaktionen schon in einem vorgeschrittenen Stadium der Tuberkulose wiederholt wurden. In allen übrigen Fällen hat die Gewichtskurve in der kritischen Zeit der ersten positiven Tuberkulinreaktion ihre Tendenz zum Aufsteigen unverändert beibehalten. Die oben beschriebene kurzanhaltende Unterbrechung hat daran nichts geändert.

Es kann also mit Recht behauptet werden, daß zu Beginn des Auftretens der Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin parenteterale Störungen von seiten des Darmes recht häufig sind und daß die Gewichtskurve zu dieser Zeit oft, wenn auch nur vorübergehend und zumeist ganz unbedeutend, so doch immerhin ganz deutlich in ihrem Verlaufe beeinflußt wird.

Was schließlich den Husten anbelangt, so konnten wir diesen zur Zeit der ersten positiven Tuberkulinreaktion im Falle 2, 4, 7 und 9 bereits eindeutig feststellen, bei den Kindern 6, 10, trat es vier bzw. zwei Wochen später auf, im Falle 2 bestand er schon einige Tage vorher. Bei 1, 3 und 8 fehlte er vollständig. Dort, wo Husten auftrat, war er zumeist trocken und durchaus nicht charakteristisch, nur im Falle 5 war neben exspiratorischem Keuchen noch deutlich ein bitonaler Beiklang festzustellen. Einmal (Fall 7) bestanden neben hochgradiger Heiserkeit Anzeichen eines Pseudokrupps. Im Falle 5 mit einer primären Darmtuberkulose waren zur Zeit der auftretenden Allergie deutliche Symptome von seiten des Darms (gespanntes Abdomen, Koliken, durchfällige Entleerungen, Schmerzen beim Urinieren) beobachtet worden.

Noch einige Worte zum lokalen Befunde über der Lunge. Gerade über die tuberkulösen Veränderungen der Lunge zur Zeit der auftretenden Tuberkulinempfindlichkeit sind wir gar nicht unterrichtet, und ich glaube sagen zu dürfen, daß wir gerade die klinische Symptomatologie des Primärkomplexes noch gar nicht bearbeitet ist. Was über die primären Tuberkuloseveränderungen in der Lunge, den Primärherd und die primären Drüsenerkrankungen bekannt ist, haben wir durch pathologisch-anatomische Untersuchungen erfahren, und auch hier liegen nur ganz spärliche Befunde über frische Primärherde vor. In den meisten Fällen wurden erst aus dem Befunde an der Leiche die primären Veränderungen und der Gang der Tuberkuloseinfektion, wenn man so sagen darf, rekonstruiert. Die Untersuchungen auf der Röntgenplatte, wie sie zurzeit vorliegen, beziehen sich bestenfalls nur auf ausgeheilte, bereits verkalkte Herde. Wir haben uns in den letzten Jahren gerade mit diesen Fragen intensiv beschäftigt und an Hand unserer Säuglingstuberkulosen das *klinische* Bild eingehend studiert, das dem primären Komplexe entspricht und es wird darüber in nächster Zeit ausführlich berichtet werden. Hier sollen vorläufig nur ganz kurz die Beobachtungen in unseren 10 hier in Frage stehenden Fällen mitgeteilt werden. Wir konnten zur Zeit der ersten positiven Tuberkulinreaktion, wie aus den mitgeteilten Krankengeschichten ersicht-

lich ist, bei Anwendung der physikalischen Untersuchungsmethode und Unterstützung durch die Röntgenuntersuchung in fünf Fällen einwandfrei einen Lungenbefund feststellen, bei den übrigen entwickelte er sich in den folgenden zwei bis zehn Wochen nachher. Irgendwelche Beziehungen zwischen der Größe des Lungenherdes, gemessen nach dem klinischen und röntgenologischen Befunde, und dem Initialfieber waren nicht festzustellen. Sowohl bei den Fällen mit Initialfieber als auch bei denen ohne ein solches war der Lungenbefund einmal nachzuweisen, ein anderes Mal nicht zu ermitteln. Die Erscheinungen von seiten der Lunge waren sehr gering und konnten nur bei wiederholten, genauestens darauf gerichteten Untersuchungen ermittelt werden. Wir möchten vorwegnehmen, daß uns das Symptom der Achseldämpfung auf der Seite des Primärherdes besondere Dienste geleistet hat, ferner, daß die perkultorisch nachweisbaren Veränderungen viel ausgesprochener waren als die, welche durch die Auskultation erhoben wurden. Das Röntgenverfahren hat sich uns besonders dort bewährt, wo von vornherein die Veränderungen recht massiv waren, oder bei starker Mitbeteiligung der Pleura. Nur einmal setzte der Lungenbefund ganz akut ein mit gehobenem Thorax und asphyktischen Anfällen (Fall 9), auch im Falle 10 wurde das Symptom des gehobenen Thorax beobachtet. Hauttuberkulide, wie die sonst bei unseren Säuglingstuberkulosen so häufig gefundene (Folliclis), sind in diesem Studium der Tuberkulose noch nicht beobachtet worden. Ebenso fehlte jede Milzschwellung. Nur im Falle 7 fand sich ein großer Milztumor, der aber bereits gelegentlich des ersten Aufenthaltes des Kindes in der Klinik, also schon vor der Tuberkuloseinfektion, festgestellt worden war und damals auf die gleichzeitig vorhandene schwere Rachitis bezogen wurde. Wir sahen bei weiterer fortlaufender Beobachtung unserer Fälle eine Vergrößerung der Milz ehestens drei Wochen nach der ersten positiven Tuberkulosereaktion auftreten. Hautveränderungen, die im Sinne eines Initialexanthems zu deuten gewesen wären, wie es *Uffenheimer* beschrieben hat, konnten wir niemals beobachten. In den von diesem Autor mitgeteilten vier Fällen scheint mir übrigens nicht der Nachweis erbracht zu sein, daß es sich wirklich um das Stadium der beginnenden Tuberkulinempfindlichkeit gehandelt hat.

Es erübrigt nur noch, nachdem der Versuch gemacht worden ist, das klinische Bild zur Zeit der auftretenden Tuberkulinempfindlichkeit zu charakterisieren, mit einigen Worten auf die Benennung dieses Stadiums zurückzukommen. Es wurde schon

oben betont, daß verschiedene Bezeichnungen in Verwendung stehen, wie „Initialtuberkulose, Invasionsperiode, frühes Sekundärstadium, subprimäres Stadium“ oder „sofortige sekundäre“ Veränderungen. Ich glaube, daß wir auf Grund der vorhergehenden Schilderung des Zustandsbildes berechtigt sind, das Stadium der Tuberkulose unmittelbar nach der ersten positiven Tuberkulinreaktion bereits dem Sekundärstadium im Sinne von *Ranke* zuzurechnen. Wenn der Vergleich mit der Syphilis — auf die Zweckmäßigkeit und Berechtigung soll hier nicht eingegangen werden — aufrechterhalten bleiben soll, der der Einteilung der Tuberkulosestadien in ein primäres, sekundäres und tertiäres zugrunde liegt, so muß die Zeit nach dem Positivwerden der Tuberkulinreaktion bei Anwendung von mittleren Tuberkulindosen ebenso als Sekundärstadium bezeichnet werden, wie jene Phase der Lues, bei welcher die *Wassermann*sche Reaktion bei der üblichen Einstellung positiv geworden ist. Daß allgemeine Symptome zu dieser Zeit dem aufmerksamen Beobachter bereits deutlich entgegentreten, spricht gleichfalls dafür. Gegen die in Verwendung stehenden Bezeichnungen, wie „frühes Sekundärstadium“, „sofortige sekundäre Veränderungen“ und ähnliche, spricht, wie *Widowitz* mit Recht hervorhebt, daß sie nichts über die zeitlich kurz befristete Folge vom Primärkomplex und dieser Phase der Tuberkulose aussagen und es nicht als *erste* Sekundärerkrankung kennzeichnen; und von dieser ist hier die Rede. Was nun die von *Widowitz* selbst vorgeschlagene Bezeichnung „subprimäres Stadium“ anbelangt, so ist diese wohl geeignet, die unmittelbare zeitliche Folge und den direkten Anschluß an das Primärstadium auszudrücken. Nach dem aber, was oben gesagt wurde, gehört dieses Entwicklungsstadium der Tuberkulose einerseits unzweifelhaft schon dem Sekundärstadium an, und es drückt anderseits diese Bezeichnung nicht entsprechend aus, daß es sich um die erste klinische Manifestation der Tuberkulose handelt. Das tun vielmehr jene Bezeichnungen, welche den Beginn der Tuberkulose sprachlich zum Ausdruck bringen, wie z. B. Initialtuberkulose; leider ermöglichen diese noch eine andere Deutung und schaffen damit eine gewisse Verwirrung, indem sie vielfach auch für die nach einer langen Latenzzeit und aus einem längst abgeheilten Primäraffekt sich entwickelnde, beginnende tertiäre Tuberkulose verwendet werden. Bei Berücksichtigung aller dieser Tatsachen sehe ich mich veranlaßt, wenn auch ungern, doch noch einen neuen Namen für dieses Tuberkulosestadium vorzuschlagen, welcher — und darauf scheint es am meisten anzukommen —

ganz besonders zum Ausdruck bringen soll, daß es sich um eine rein *klinische* Bezeichnung handelt und daß damit die *ersten* klinischen Symptome gemeint sind, welche durch die Tuberkuloseinfektion hervorgerufen werden, die Bezeichnung *„tuberkulöse Primärerkrankung"*.

Wenn ich also kurz zusammenfassen darf, so ergibt sich:

1. *Wir konnten unter unseren Fällen ebenso häufig Initialfieber beobachten, als das Fehlen desselben einwandfrei feststellen. Es macht den Eindruck, daß gerade bei den Fällen von Säuglingstuberkulose im ersten Lebenshalbjahre, welche sehr rasch zur Generalisierung führen und keine Abwehrreaktionen aufbringen, ein Initialfieber fehlt.*

2. *Zur Zeit der ersten positiven Tuberkulinreaktion werden sehr häufig Störungen von seiten des Darms beobachtet.*

3. *Die Gewichtskurve ist zu dieser Zeit auch bei Ernährung mit Frauenmilch zumeist ganz deutlich in ihrem Verlaufe beeinflußt.*

4. *Husten wird zur Zeit der auftretenden Allergie oder bald darauf häufig beobachtet; er bietet meist keine charakteristischen Besonderheiten.*

5. *Ein Lungenbefund wurde in diesem Stadium der Tuberkulose klinisch nur dreimal festgestellt, bei den übrigen Fällen wurde er in den folgenden 2—10 Wochen nachweisbar. Irgendwelche Beziehungen zwischen Größe des Lungenherdes und Initialfieber waren nicht zu ermitteln. Milztumor und Hauttuberkulide fehlten jedesmal, ebenso Initialexantheme.*

6. *Für die Phase der Tuberkulose zur Zeit der auftretenden Tuberkulinempfindlichkeit wird die Bezeichnung „tuberkulöse Primärerkrankung" vorgeschlagen.*

Literaturverzeichnis.

Arnould, Revue de la Tuberculose. Bd. III. S. 187. 1921. — *Besançon* u. *M. Weil*, La Tuberculose dans la pratique. Nr. 1. 1912. — *Breckoff, E.*, Beitr. zur Klin d. Tub. 58. S. 337. 1924. — *Engel*, Beitr. zur Klin. d. Tub. 59. Bd. III. H. S. 522. — *Dietl*, Beitr. zur Klin. d. Tub. 25. Bd. S. 44. 1912. — *Debré* u. *Laplane*, Le Nourrisson. S. 249. 1922. La Presse Medicale. Bd. X. 2. 2. 1924. — *Debré, Paraf* u. *Dautrebande*, Annal. de Méolieme. S. 443 u. 454. 1921. — *Fischl, R.*, Arch. f. Kinderh. Bd. 71. — *Heß*, The Journal of the Americ. medic. Association. 24. 5. 1913. — *Hamburger, T.*, Beitr. zur Klin. d. Tub. Bd. 17. S. 231. — *Gulowski*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 22. S. 337. 1919. — *Kleinschmidt*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 13. S. 513. 1916. — *Koch, Herbert*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 13. S. 89. 1913. — *Ribadeau-Dumas*, Les debuts de la Tuberculose puhuonaire. Paris 1925. — *Ribadeau-Dumas, Meyer* u. *Demerliac*, Societ. de la Tub. 17. 10. 1922. — *Wallgren*, Acta paediatr. Vol. V. Tasc. 3—4. S. 225. 1926. — *Schloß*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 85. S. 79. — *Widowitz*, Beitr. zur Klin. d. Tub. Bd. 17. S. 231. — *Zarfl*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. VIII. H. 5. 1913. — *Epstein, B.*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 111. S. 271. 1926. — *Uffenheimer*, Arch. f. Hyg. 93. Bd. S. 104. 1923. — *Derselbe*, M. med. Wschr. 1927.

IV.

(Aus dem Städtischen Kinderkrankenhaus in Barmen
[Leitender Arzt: Dr. *Th. Hoffa*].)

Schädelmessungen und Lumbaldruckbestimmungen am Rachitiker.

Von

Dr. ARTUR BOHE,
Assistent.

(Hierzu 12 Kurven.)

Die vorliegende Arbeit versucht, die wachstumverändernde Wirkung der Rachitis auf das Schädelskelett klarzulegen. Sie bedient sich der Methode der Schädelindexberechnung, die neuerdings von *Huldschinsky* angegeben wurde.

Die beiden Größen dieses Index — die Schädelkapsel und die Schädelbasis — stehen unter ungleichwertigen Wachstumsbedingungen. Die Größe der Schädelbasis ist der tatsächliche Ausdruck ihrer eigenen Wachstumstendenz. Die Entwicklungsverhältnisse der Schädelkapsel sind erheblich dadurch kompliziert, daß ihre Größe zugleich durch den Druck des wachsenden Gehirns bedingt ist. Die gemessene Größe der Schädeldecke ist die Resultante aus der Eigenentwicklung der Knochen und der Wirkung des intrakraniellen Druckes. Für das normale Wachstumsverhältnis dieser beiden Komponenten besteht ein gut faßbarer Indikator in der Höhe des Subarachnoidaldruckes. Bei normaler Entwicklung des Gehirns und der Schädelkapsel bewegt sich der Liquordruck innerhalb der normalen Grenzen, wird diese gestört (Hydrozephalus, Wachstumshemmung der Kapsel oder beides), so tritt eine pathologische Veränderung der Druckhöhe auf.

Aus diesem Grunde wurden die Schädelmessungen mit Bestimmungen des Lumbaldruckes kombiniert. Um die verändernde Wirkung der Rachitis auf die Höhe des Liquordruckes festzustellen, war eine Vorarbeit notwendig, da die normalen Lumbaldruckverhältnisse des Kindes noch nicht völlig geklärt sind.

Während seit der Einführung der Punktion durch *Quincke* der Lumbaldruck der Erwachsenen der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen wurde, ist unseres Wissens seit der eingehenden Arbeit von *Pfaundler* aus dem Jahre 1899: „Über die Lumbalpunktion an Kindern“ keine weitere Stellungnahme zu dieser Frage erfolgt. So ist es erklärlich, daß die Angaben über den Normaldruck des Kindes, soweit sie sich nicht auf die *Pfaundler*sche Arbeit beziehen, sehr widersprechend sind und sich vorwiegend nach den Verhältnissen der Erwachsenen orientieren. Aus diesem Grunde wurden die verschiedenen Angaben über den Normaldruck des Kindes einer Nachprüfung unterzogen.

Es wurden bisher 70 Lumbalpunktionen an gesunden und kranken Kindern ausgeführt. Sie wurden in der Mehrzahl (Anzahl 55) an Kleinkindern vorgenommen, da Säuglinge aus äußeren Gründen für die Untersuchung nicht zugänglich waren. Ein kleinerer Teil der Kinder (Anzahl 15) gehört dem Schulalter, zumeist den jungen Jahrgängen an. Unser ältester Patient zählte 14 Jahre.

Technik der Lumbalpunktion: Es wurde so vorgegangen, daß tunlichst sämtliche variablen Faktoren, die die effektive Größe des Subarachnoidaldruckes beeinflussen können, ausgeschlossen wurden. Hierzu ist die, vor allem im Kindesalter nicht sicher faßbare, hydrostatische Druckkomponente bei Punktion in sitzender Stellung, und die Einwirkung von Blutdruckschwankungen zu rechnen.

Das Innere der Schädelkapsel und des Wirbelkanals stehen unter dem Einfluß des Luftdruckes. Es kommt jedoch nur ein Teil desselben — nach *Pfaundler* ungefähr ein Drittel der ideellen Größe — auf dem Wege über elastische Membranverschlüsse der Knochenlücken, der großen Fontanelle beim Säugling bzw. jungen Kleinkind und dem ausgedehnten Gefäßsystem des zerebrospinalen Nervensystems zur Wirksamkeit. Er bedingt die größere Höhe des Lumbaldruckes in sitzender Stellung und muß um so größer sein, je größer die Elastizität der Schädelkapsel (z. B. weit offene Fontanelle, federnde Kopfknochen) und je weiter und schlaffer das Gefäßsystem ist (z. B. bei hydrozephalischen Größenveränderungen des Gehirns). Da gerade diese Momente bei Kindern, und vor allem beim Rachitiker sehr stark ins Gewicht fallen und in ihrem Ausmaß nicht sicher faßbar sind, war es notwendig, die Punktionen nur im *Liegen* vorzunehmen, da hiermit diese Druckkomponente in Wegfall kommt.

Schreien und Pressen, starke optische und akustische Eindrücke erhöhen den Blutdruck und sekundär den Liquordruck. Sie beeinträchtigen dic exakte Druckmessung und wurden dadurch ausgeschlossen, daß die Punktionen nur im *Chloräthylrausch* ausgeführt wurden. (Eine Veränderung des Blutdrucks durch Chloräthyl ist nicht bekannt.) Die Messungen der Druckhöhe wurden bei ruhiger Atmung und regelmäßigem Pulsschlag vorgenommen.

Da vielfach die Meinung besteht, daß die stark gebeugte Körperhaltung, wie sie bei den Punktionen üblich ist, eine drucksteigernde Wirkung hat, wurde dieses nachgeprüft. Die Punktion begann in gebeugter Haltung, der Körper wurde dann voll ausgestreckt, worauf wieder eine Beugung erfolgte. Hierbei wurde darauf geachtet, daß die Halsvenen nicht komprimiert wurden. Das Ergebnis ist kein einheitliches. In ungefähr der Hälfte der Fälle erfolgte eine Drucksenkung in den Grenzen von 5—60 mm Wasser, in einer geringeren Zahl aber eine Drucksteigerung von 20—40 mm Wasser. Es bleibt ungeklärt, woher dieser Druckanstieg kommt, vor allem in den Fällen D 1, 2, 3 und F 15, wo bei der zweiten Beugung wieder ein Absinken des Druckes zu verzeichnen ist. In anderen Fällen (C 12 und 13) scheint jedoch eine temporäre Abflußbehinderung des Liquors vorzuliegen.

Sämtliche bekannten Methoden zur Druckmessung (Steigrohr, Hg- und Aneroidmanometer, Kausch-Methode) weisen Fehlerquellen auf (Liquorverlust, Ungenauigkeit der Ablesung, geringe Zuverlässigkeit der Apparatur, Veränderungen des gewonnenen Liquors). Aus diesem Grunde bedienten wir uns der einfachsten und fast allgemein gebräuchlichen Methode, bei der der Liquor in ein graduiertes Röhrchen ausfließt und der Druck an der Liquorsäule selbst abgelesen wird. Die durch den relativ hohen Flüssigkeitsverlust bedingte Druckverminderung wurde durch eine Verkleinerung des Rohrdurchmessers auf 2½ mm und durch ein tunlichst kurzes und enges Schlauchansatzstück verringert. Der Liquorverlust reduzierte sich so bei einer mittleren Druckhöhe von 230 mm auf ca. 1½ ccm ($r^2nh = 1{,}25^2 \times 3{,}14 \times 230 = 1128{,}4$ mm + Schlauch und Kanüle = ca. 1½ ccm).

Folgen der Lumbalpunktion: In der weitaus größeren Anzahl wurde die Punktion ohne weitere Beschwerden überstanden. Einige Kinder klagten über Kopfschmerzen, die meist in wenigen Stunden wieder behoben waren, und nur bei zwei

Kindern bildete sich ein deutlicher Meningismus aus. Da die Ursache des Meningismus post punctionem noch umstritten ist, seien hier die beiden Fälle kurz angeführt:

Fall R. K. (A. 2.) Gesundes Kind. Lumbalpunktion verläuft ohne Störung. Druck 160 mm. Im Anschluß daran treten Kopfschmerzen, Brechneigung, Nackensteifigkeit, Schmerzen im Rücken und in den Beinen auf. Die Beschwerden steigern sich bis zum 5. Tag, um dann allmählich abzunehmen. Schon am ersten Tag nach der Punktion wird eine ödematöse Schwellung um den Punktionskanal herum bemerkbar. Sie nimmt im Laufe von 2—3 Tagen noch etwas zu, ist wenig schmerzhaft, die bedeckende Haut ist nicht gerötet, die Stichverletzung der Haut schon am 2. Tag abgeheilt. Temperaturen bestehen nicht. Blutbild ist unverändert.

Der Meningismus ist hier offenbar die Folge einer Drucksenkung durch Stichkanaldrainage *(Gennerich, Baruch)* bei bereits niedrigem Normaldruck.

Fall P. R. (G. 1.) Lief erst mit 3 Jahren und wurde wegen starker rachitischer Verkrümmung der unteren Extremitäten operativ behandelt. Asthenischer Körperbau, schwere Neuropathie, aktive Hilusdrüsentuberkulose. Lumbalpunktion einwandfrei. Druck 85 mm. Nach einem Tage treten sehr starke meningitische Beschwerden auf: Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, positives Kernigsches Symptom, erhöhte Patellarsehnenreflexe. Blutbild und Temperaturkurve zeigen keine Abweichung gegen früher.

Die zweite Punktion nach 4 Tagen ergibt eine Drucksteigerung auf 280 mm. Pandy-Reaktion ist schwach positiv. Sacch.: positiv. Zellen: 48/3 (Ly.).

Diese meningitischen Reizsymptome sind wohl auf eine Überproduktion von Liquor zurückzuführen, die durch die erste Punktion ausgelöst wurde. — Die Beschwerden verschwanden nach zirka 8 Tagen.

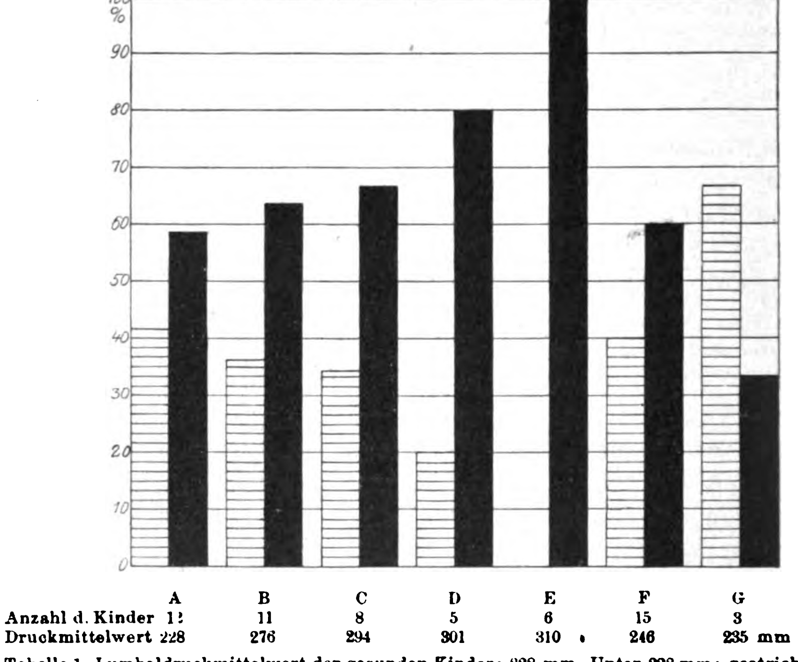
An Hand dieser beiden Fälle scheint es, in Übereinstimmung mit der Anschauung der meisten Autoren, nicht angängig zu sein, eine einheitliche Genese der durch die Punktion ausgelösten Meningismen anzunehmen.

Die allgemeine Einteilung erfolgte, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, in sieben Gruppen. Bei den gesunden Kindern handelt es sich um körperlich und geistig normal entwickelte Kinder, bei denen ein anamnestischer oder klinischer Hinweis auf Zerebral- oder Meningealerkrankungen, auf blutdrucksteigernde Leiden und Rachitis nicht gegeben war. Demgemäß mußten alle Fälle abgetrennt werden, die körperlich und geistig nicht voll ausentwickelt waren, da bei ihnen zurückliegende Erkrankungen, vor allem des Zentralnervensystems, nicht mit Sicherheit auszuschließen waren.

Die Gruppen E, F, G umfassen die Druckbefunde der englischen Krankheit. Die der floriden Rachitis umfaßt nur Kinder des zweiten und dritten Lebensjahres; mit einer Ausnahme waren es nach der *Engel*schen Einteilung mittelschwere bis

schwere Formen; das Stadium der Erkrankung wurde in allen Fällen auch durch das Röntgenbild festgelegt.

Die Gruppe der abgeheilten Rachitis wurde unterteilt und umfaßt einerseits die Kleinkinder und die jungen Jahrgänge des Schulalters, andererseits die Kinder über 10 Jahren. Diese letzte Gruppe ist klein, jedoch ist die Abtrennung der älteren Kinder deshalb notwendig, weil hier eine zunehmende Annäherung an die Verhältnisse der Erwachsenen anzunehmen ist, so daß bei gemeinsamer Betrachtung die Druckbefunde des jungen Kindes sich nicht voll ausprägen würden.



	A	B	C	D	E	F	G	
Anzahl d. Kinder	12	11	8	5	6	15	3	
Druckmittelwert	228	276	294	301	310	246	235	mm

Tabelle 1. Lumbaldruckmittelwert der gesunden Kinder: 228 mm. Unter 228 mm: gestrichelt, über 228 mm: schwarz. A = gesunde Kinder, B = degenerierte Typen, C = Meningeal- und Zerebralerkrankungen, D = Lues, E = floride Rachitis, F = abgelaufene Rachitis. G = alte Rachitiker (10–12 Jahre).

Der Lumbaldruck des gesunden Kindes.

Die obere Grenze des normalen Druckes wurde für den Erwachsenen von *Quincke* auf 125 mm Wasser angegeben. Späterhin hat sich gezeigt, daß hier und da auch unter normalen Bedingungen Druckhöhen bis 200 mm gefunden werden (*Dreyfuß*). Dies sind jedoch praktisch nicht ins Gewicht fallende Seltenheiten, so daß heute fast allgemein die obere Grenze des Normaldrucks bei 150 mm angenommen wird.

Die Angaben für das Kindesalter sind spärlich und sehr widersprechend. *Bergmann* gibt für das liegende Kind eine Höhe von 195—285 mm Wasser an. *Lust* findet im Liegen und bei völliger Ruhe 120—150 mm. Werte über 160 mm Wasser gelten als pathologisch. Im Lehrbuch von *Feer* bezieht sich *M. Thiemich* auf die Angaben von *Pfaundler*. Bei diesem finden sich die ausführlichsten Daten. Seine Befunde sind mit dem Hg-Manometer und nur am sitzenden Patienten erhoben. Aus diesem Grunde sind die Angaben nur schwer mit den unsrigen vergleichbar. Um Vergleichswerte für die von uns gefundenen Druckgrößen zu erhalten, wurden die *Pfaundler*schen Werte um die Größe der hydrostatischen Druckkomponente reduziert. Die

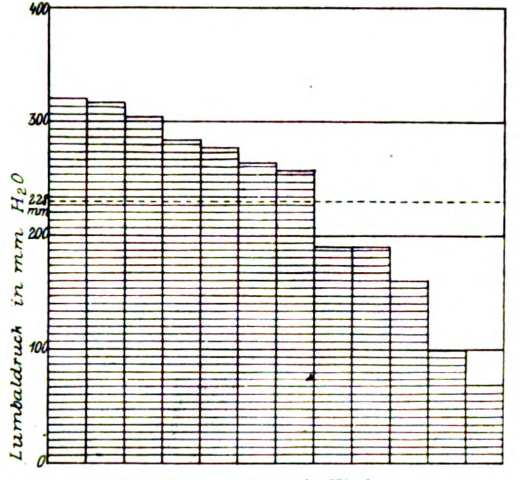


Tabelle 2. A. Gesunde Kinder.

hierfür von *Pfaundler* angegebenen Werte schwanken bei den einzelnen Kindern sehr stark, ihr Mittelwert liegt ungefähr bei 100 mm Wasser. Bringen wir diese Größe in Abzug, so ergeben sich nach *Pfaundler* folgende Druckwerte für das Kindesalter vom zweiten bis zwölften Lebensjahr:

	Minimum (mm Wasser)	Mittel (mm Wasser)	Maximum (mm Wasser)
Am sitzenden Kind	227,5	312,0	445,0
Am liegenden Kind	127,5	**212,0**	345,0
Eigene Daten am liegenden Kind (2. bis 10. Lebensjahr)	70,0	**228,0**	320,0

In Tabelle 2 sind die am gesunden Kinde gefundenen Druckwerte nach ihrer Größenordnung eingetragen. Die punktierte

Linie gibt die errechnete mittlere Druckhöhe an. Höchster und niedrigster Wert differieren um 250 mm Wasser, eine Größe, die im Verhältnis zu der Differenz von ca. 110 mm im Erwachsenenalter außerordentlich hoch ist.

Diese starke Größendifferenz der einzelnen Druckwerte und der hochgelegene Mitteldruck von 230 mm sind charakteristisch für das Kindesalter, für den wachsenden Organismus. Die Ursache für dieses Verhalten ist noch ungeklärt, jedoch ist es sehr wahrscheinlich, daß sich in diesen beiden Merkmalen eine perio-

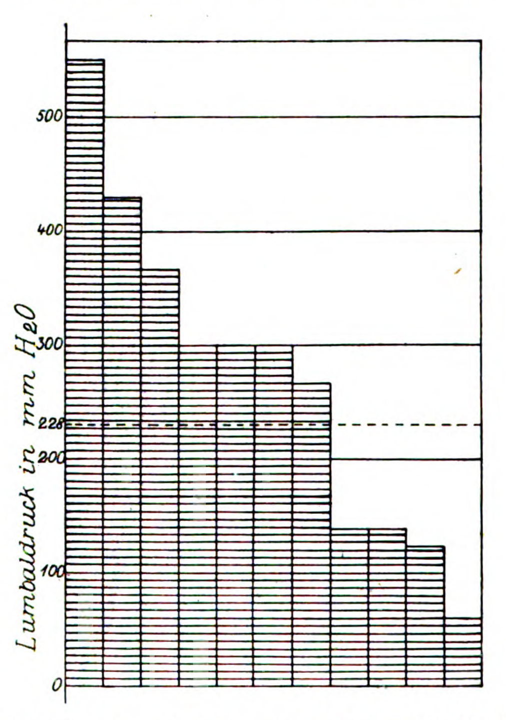


Tabelle 3. B. Degenerative und geistig minderwertige Kinder.

disch schwankende Wachstumsspannung ausdrückt, die durch den Druck des wachsenden Gehirns gegen die knöcherne Schädeldecke bedingt ist. Solche Druckerhöhungen durch Wachstumsdifferenzen sind möglich, wie wir es für die Rachitis werden nachweisen können. Ähnliche Verhältnisse müssen für das gesunde Kind angenommen werden, zumal die Umstellung der kindlichen Druckverhältnisse auf die Werte des Erwachsenen zeitlich mit dem Abschluß des Wachstums zusammenfällt. Die niedrigen Druckwerte, die sich im Kindesalter finden, sind hiermit jedoch nicht erklärt. Es bestehen unseres

Wissens bisher noch keine fortlaufenden, sich über das gesamte Wachstumsalter erstreckende Untersuchungen des Lumbaldruckes am einzelnen Individuum. Es wäre denkbar, daß diese — entsprechend bestimmten Wachstumsperioden des Gehirns und der Schädelkapsel — Perioden der Drucksteigerung bzw. der Drucksenkung nachweisen ließen, die die gefundenen niedrigen Druckwerte als temporäre Erscheinung deuten würden. Ob diese Annahme zu Recht besteht, müssen spätere Untersuchungen ergeben.

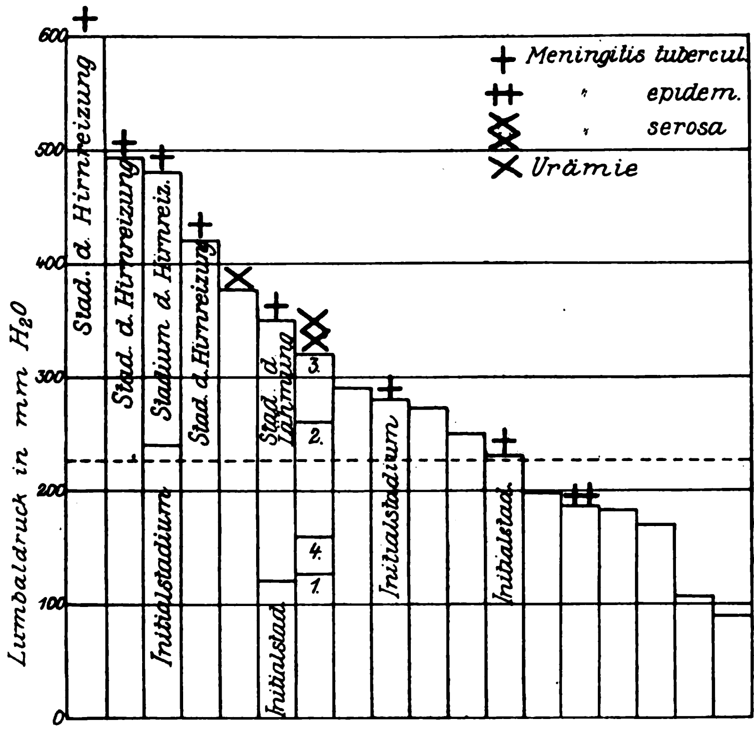


Tabelle 4. G. Meningeal- und zerebralerkrankte Kinder.

In Gruppe B, in der die körperlich und geistig Minderwertigen zusammengefaßt wurden, wird die Differenz des höchsten und niedrigsten Druckwertes erheblich größer (490 mm) unter gleichzeitiger Steigerung des mittleren Druckwertes um 50 mm über den normalen Mittelwert. Die obere Normalgrenze wird jedoch nur in drei Fällen überschritten (ca. 25%). Diese geringe Anzahl übernormaler Werte ist auffallend, da man allgemein geneigt ist, bei diesen Kindern erhöhte Druckwerte zu suchen. Diese offenbar irrige Meinung erklärt sich wohl aus der mangelhaften Kenntnis der Normalgrenzen.

Bei dem Vergleich der Normalwerte mit den Befunden der akuten meningealen, zerebralen, bzw. spinalen Erkrankungen (Gruppe C) zeigen sich hier die höchsten von uns beobachteten Werte. Es kann nur die Meningitis tuberculosa erörtert werden, da hier eine größere Anzahl von Untersuchungen zur Verfügung stehen. Ihr gehören die höchsten von uns registrierten Druckwerte an. Im Stadium der Hirnreizung waren immer hohe, übernormale Drucksteigerungen nachzuweisen. Im Initialstadium fanden sich normale Werte, so daß, worauf auch *Pfaundler* schon hinwies, eine gewisse Übereinstimmung zwischen Krankheitsstadium und Höhe des Subarachnoidaldruckes nachzuweisen ist.

Von den anderen Meningitisformen kamen nur wenige Fälle zur Beobachtung; ihre Druckwerte schwanken. Zerebrale und spinale Erkrankungen führten in unseren Fällen nicht zu einer Steigerung des Lumbaldruckes.

Schädelmessungen und Lumbalpunktionen am Rachitiker.

Seit *Czerny-Keller* werden die psychischen und nervösen Veränderungen, die unter der englischen Krankheit auftreten, in ihrer Mehrzahl auf eine zerebrale Rachitis zurückgeführt. Dieser Begriff ist nicht fest umschrieben, und es ist seitdem viel darüber gearbeitet und gestritten worden, ob sich am zerebrospinalen Nervensystem Veränderungen nachweisen lassen, die uns veranlassen würden, eine zentrale Auslösung dieser Symptome anzunehmen. Es steht heute fest, daß sich solche organischen Veränderungen am Rachitikergehirn aufzeigen lassen. Auf die Untersuchung über den Mineralstoffgehalt sei nur kurz verwiesen, so vor allem über den Ca-Gehalt von *Aschenheimer, Kaumheimer, Quest* u. a. Veränderungen im Phosphorgehalt des Gehirns und im Salzgehalt des Liquors sind bisher nicht sicher nachgewiesen. Für unsere Betrachtung von besonderer Bedeudung sind zwei neuere Arbeiten: die von *Koeppe* über hydrozephalische Veränderungen am Rachitikergehirn und von *Huldschinsky*, der uns durch die Methode einer Schädelindexberechnung neue Möglichkeiten erschlossen hat, die feineren Wachstumsveränderungen am Rachitikerschädel zu verfolgen.

Koeppe berichtet über eine Reihe von Säuglingen und Kleinkindern, bei denen unter der rachitischen Erkrankung — es handelt sich meist um unbehandelte Fälle — sich eine deutliche Erhöhung des Subarachnoidaldrucks von ca. 300—500 mm fand und sich durch die Enzephalographie eine Erweiterung

der Hirnventrikel nachweisen ließ. Er fand bei diesen Kindern den Kopfumfang im Vergleich zur Norm nur mäßig herauf- oder sogar herabgesetzt, so daß der Hydrozephalus nur röntgenologisch zu diagnostizieren war. Er spricht deshalb von einem Hydrocephalus occultus und deckt so eine wohl häufiger vorkommende, aber nicht sinnfällige Veränderung am Gehirn des Rachitikers auf.

Huldschinsky basiert seine Untersuchungen über die Größenverhältnisse des Rachitikergehirns auf einer von ihm angegebenen Schädelindexberechnung. Diese Methode beruht darauf, daß die größte Horizontalfläche der Schädelhöhle (die Fläche ist das Maß für die Raumgröße) in Beziehung zur Größe der Schädelbasisfläche gesetzt wird. (Die Einzelheiten sind in der Arbeit selbst einzusehen.) Wird die Größe der ersteren durch die der Basisfläche dividiert, so erhalten wir einen Wert, der über 1 gelegen ist und als Schädelindex bezeichnet wird. Mit dieser Methode konnte *Huldschinsky* nachweisen, daß sich bei den Rachitikern eine Vergrößerung des Index, d. h. eine erhöhte Differenz beider Schädelflächen vorfindet. Da *Huldschinsky* annimmt, daß die knorplig präformierte Basis durch die Rachitis in ihrem Wachstum nicht beeinflußt wird, glaubt er auf diesem Wege eine tatsächliche Vergrößerung des Schädelraums und damit auch des Gehirns nachgewiesen zu haben, wo bisher andere Methoden versagt haben.

Die Untersuchungen mit der *Huldschinsky*schen Methode wurden von uns fortgeführt, und diese Messungen mit Lumbaldruckbestimmungen an Rachitikern, floriden wie abgeheilten Fällen, kombiniert. Folgende Überlegung war hierbei maßgebend: Wenn sich tatsächlich Entwicklungsdifferenzen an den Schädelknochen durch die Indexberechnung nachweisen ließen, so mußten diese nicht notwendig durch das pathologische Wachstum der Schädelhöhle — des Gehirns — bedingt sein. Vielmehr war sehr wohl eine umgekehrte Wirkungsweise der Rachitis denkbar, in der Art, daß das gesamte Kopfskelett einer Wachstumshemmung durch die Erkrankung unterworfen wurde, die Schädeldecke sich aber unter dem Druck des wachsenden Gehirns zu einer normalen oder annähernd normalen Größenzunahme bequemen mußte. Unter diesen letzten Gesichtspunkten waren schon bei sonst völlig normaler Gehirngröße eine Zunahme des Schädelindex und des Subarachnoidaldruckes zu erwarten, letztere als Ausdruck der erhöhten Wachstumsspannung zwischen Gehirn und der umgebenden knöchernen Kapsel.

Die Messungen *Huldschinskys* wurden vornehmlich an Säuglingen und jungen Kleinkindern vorgenommen. Unsere Untersuchungen wurden entsprechend dem Alter unserer punktierten Fälle vorwiegend auf das Kleinkindesalter und das frühe Schulalter ausgedehnt, jedoch wurden auch zahlreiche Säuglinge zu den Messungen herangezogen, um einen fortlaufenden Überblick über die Schädelentwicklung zu erhalten. Schwierigkeiten liegen in der Auswahl geeigneter Kinder, da es vor allem in den älteren Jahrgängen nicht immer leicht ist, gesunde von rachitischen Kindern zu trennen. Diese Hindernisse lassen sich jedoch durch eine strenge Sichtung, besonders des gesunden Vergleichsmaterials, überwinden. Es wurde Wert darauf gelegt, nicht nur die schweren Formen der Rachitis, sondern auch die leichten zu untersuchen.

Unsere Resultate decken sich nur teilweise mit den Ergebnissen *Huldschinskys.* Zunächst geht aus unseren Messungen (Tabellen 7—12) mit Sicherheit hervor, daß bei der überwiegenden Mehrzahl der Rachitiker eine absolute Vergrößerung des Schädelumfangs, wie sie *Huldschinsky* anzunehmen geneigt ist, in keinem Lebensalter festzustellen ist, wenn das gleichaltrige, gesunde Kind als Norm genommen wird. Erheblich übernormale Werte wurden in keinem Fall gefunden, sondern nur leichte Erhöhungen von 0,5—2,0 cm. Werte, die noch im Bereich normaler Schwankungen liegen. Dagegen ergaben sich sehr viel häufiger leicht unternormale Werte, besonders oft gerade bei den schweren Formen. Schon aus diesem Tatbestand geht hervor, daß es sich beim Rachitikerschädel, soweit er als vergrößert imponiert, nur um eine Täuschung handelt, die noch durch andere Momente, die später besprochen werden, verstärkt wird. Auf diese Erscheinung wurde schon von anderer Seite (*Schloß, Yllpö*) hingewiesen.

Für die Beurteilung unserer Messungen wurde das gesunde gleichaltrige Kind als Bezugsgröße genommen; denn es besteht kein Maßstab am erkrankten Kinde selbst, der durch den Einfluß der Rachitis nicht einer Veränderung unterworfen sein könnte. Aus diesem Grunde wird auch jede Indexberechnung nur dann Wert haben, wenn eine der Indexgrößen durch Vergleich mit der Norm als unverändert festgestellt ist. Wie aus unseren und anderen Messungen hervorgeht, ist gerade der Kopfumfang, der bei allen vergleichenden Messungen sonst als der variable Faktor hingestellt wird, eine relativ sichere, weil unveränderte Vergleichsgröße. Dies zeigt sich auch bei der Be-

rechnung des Körperindex (Körperlänge : Kopfumfang). Wir fanden ihn häufig bei der Rachitis herabgesetzt, jedoch lag die Ursache zumeist in einer Hemmung des Längenwachstums und nicht in der Schädelgröße. Von demselben Gesichtspunkt aus sind die Resultate der Schädelindexberechnung zu betrachten.

Der Schädelindex: Das Auffinden der Knochenpunkte zur Messung der Schädelbasis ist nicht immer leicht. Vor allem stößt man beim Aufsuchen der Protuberantia occipitalis auf Schwierigkeiten, da dieser Knochenvorsprung schon beim Erwachsenen individuell sehr verschieden stark ausgebildet ist.

Fehler bei der Messung werden sich bei der Berechnung oft aufheben, jedoch ist nachzuweisen, daß Unterschiede von 0,8 mm in der Differenz der Schädel- und Basismaße im berechneten Index schon eine Differenz von 0,1 ergeben (z. B. statt 1,591—1,691).

Wie aus den Tabellen hervorgeht, zeigen die Rachitiker, sowohl die leichten wie die schweren Fälle, fast durchweg einen erhöhten Schädelindex. Nach dem, was bisher über den Kopfumfang der Rachitiker festgestellt wurde, war anzunehmen, daß der ausschlaggebende Faktor für diese Erscheinung in der Basis gelegen war. Wie aus den angeführten Zahlen hervorgeht, findet sich in der Tat beim Rachitiker eine Reduktion der Basismaße im Verhältnis zum normalen Kinde. Dieser Befund kehrt regelmäßig wieder. Aus diesem Grunde folgt, daß, wie das Rumpf- und Extremitätenskelett, so auch die Primordialknochen der Schädelbasis durch die Rachitis in ihrem normalen Wachstum gehemmt werden.

Dieses Zurückbleiben der Schädelbasis kommt erst im Laufe der weiteren Entwicklung deutlicher zum Vorschein. Es zeigt sich, daß um die Mitte des ersten Lebensjahres die Indexgröße der gesunden und der rachitischen Kinder noch nicht die eindeutige, klare Differenz aufweisen, wie das späterhin, vor allem im frühen Kleinkindesalter, der Fall ist. Der erhöhte Schädelindex der Rachitiker kann bis weit in das Schulalter hinein verfolgt werden, d. h. die Schädelbasis scheint nur sehr langsam, wenn überhaupt, das Verlorene wieder einzuholen. Dieser Befund stimmt sehr gut mit der Erfahrung überein, daß dem Rachitiker oft noch Jahre hindurch die Schädeldeformation anzusehen ist, ohne pathologische Veränderung der Kopfumfangsgröße.

Die scheinbare hydrozephalische Umbildung der Kopfform, wie sie durch die Rachitis mehr oder weniger deutlich hervor-



gerufen wird, wird so als Täuschung verständlich. Es ist nicht nur das Verhältnis der normalgroßen Schädelwölbung zum kleinen unterentwickelten Körper, das jenen Eindruck des großen Kopfes hervorruft, sondern es ist besonders die relativ verkleinerte Basis — die Beteiligung des Viskeralskeletts ist unsicher —, durch die die ballonartige Auftreibung der Stirn- und Temporalgegend bedingt ist, und durch die der Eindruck einer hydrozephalischen Veränderung noch verstärkt wird. Wir werden hierdurch erneut darauf hingewiesen, mit welcher Vorsicht die Diagnose eines rachitischen Hydrozephalus gestellt werden muß.

Aus dem Nachweis einer Wachstumshemmung der Schädelbasis ergibt sich eine neue Fragestellung. Gibt es Hinweise dafür, daß sich der entwicklungshemmende Einfluß der englischen Krankheit auch auf die Schädeldecke erstreckt, zumal sich gerade an ihren Bindegewebsknochen die ersten und zumeist sehr starken Anzeichen der Erkrankung, wie Kraniotabes, federnde Knochenränder und langes Offenbleiben der großen Fontanelle finden?

Es wurde schon an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß sich bei den schweren Formen der Rachitis häufiger subnormale Werte als leichte Steigerungen der Kopfumfangsgröße vorfinden. Jedoch sind diese Befunde nicht völlig eindeutig. Im Zusammenhang mit dieser Frage ist eine Arbeit von *E. Wentzler* zu erwähnen. Hiernach wird bei leichter Rachitis im ersten Lebenshalbjahr der normale Kopfumfang nicht erreicht. Diese Hemmung gleicht sich im zweiten Halbjahr langsam wieder aus. Die schwere Rachitis zeigt in der Mehrzahl der Fälle einen nachhaltigeren hemmenden Einfluß auf das Schädelwachstum, so daß hier späterhin eher ein zu kleiner als zu großer Kopfumfang gefunden wird. Diese Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß auch die Schädeldecke von der allgemeinen Entwicklungshemmung der Rachitis nicht unbeeinflußt bleibt. — Die Schädelmessungen decken noch eine andere Erscheinung auf: Unabhängig von der Schwere der Erkrankung läßt sich eine Reduktion der Kopfumfangsgröße dort nachweisen, wo sich eine besonders starke Erhöhung des Schädelindex vorfindet. Die Fälle Nr. 22, 37, 66, 68, 92, 107 zeigen dies besonders deutlich. Dieser Zusammenhang tritt mit großer Regelmäßigkeit auf. Aus diesem Grunde muß angenommen werden, daß die starke und stärkste Entwicklungshemmung der Schädelbasis zwangsläufig verbunden ist mit einer solchen der Schädel-

kapsel, welche sich nur deshalb nicht voll ausprägen kann, weil der Druck des wachsenden Gehirns ausgleichend eingreift. — Obgleich sich diese Erscheinung bei der schweren Rachitis häufiger als bei der leichten findet, scheint doch der Einfluß der Rachitis auf den Aufbau des Kopfskeletts weniger von der Stärke der Erkrankung abzuhängen, als von einer Art von Lokaldisposition. Dieses dispositionelle Moment ist auch für andere Skeletteile bekannt. So sind in einzelnen Familien die unteren Extremitäten, in anderen das Becken — worauf schon *Hoffa* hinwies —, die Wirbelsäure oder der Brustkorb als Angriffspunkt rachitischer Deformationen bevorzugt. Für die Kopfknochen sind die gleichen Verhältnisse anzunehmen.

Zusammenfassend ergeben die Schädelmessungen folgendes:

1. Der größere Teil der Rachitikerschädel zeigt normale Kopfumfangsmaße. Subnormale Werte werden häufiger gefunden als leichte Erhöhungen.
2. Die Differenz zwischen der Horizontalfläche der Schädelhöhle und der Schädelbasis ist vergrößert, d. h. unter Voraussetzung von 1., bei der Rachitis ist die Basisfläche im Wachstum zurückgeblieben.
3. In den Fällen, bei denen eine besonders starke Wachstumshemmung der Basis vorliegt, finden sich sehr häufig auch subnormale Werte des Schädelumfangs.

Wir glauben so hinreichend dargelegt zu haben, daß sich bei der Rachitis Wachstumshemmungen am Kopfskelett nachweisen lassen. Es ist dies auch, was für die weitere Untersuchung wichtig ist, für die Schädelkapsel wahrscheinlich gemacht.

Das Schädelwachstum ist von der Größenzunahme des Gehirns abhängig, wie auch umgekehrt ein, wenn auch nicht so großer Einfluß möglich ist. Da sich bei dem Rachitiker, wie oft betont, durchschnittlich normale Kopfumfangsmaße finden, ergeben sich aus dieser Wachstumsrelation für die Entwicklung des Gehirns drei Möglichkeiten:

1. Das Wachstum des Gehirns bleibt auch unter der Rachitis normal und tritt nur in eine mehr mindergroße Abhängigkeit der erhöhten, hemmenden Einflüsse der Schädelkapsel.

2. Die Größenzunahme des Gehirns bleibt normal, und es tritt sekundär durch hydrozephalische Umbildung eine Verminderung des Gehirnvolumens durch Kompression ein.



3. Die Entwicklung des Gehirns wird durch die Rachitis tatsächlich auch gestört, und die normale Volumenzunahme durch sekundäre Veränderung, wie Hydrozephalus, nur vorgetäuscht. Hier setzen die Untersuchungen über die Lumbaldruckwerte der floriden und abgeheilten Rachitis ein.

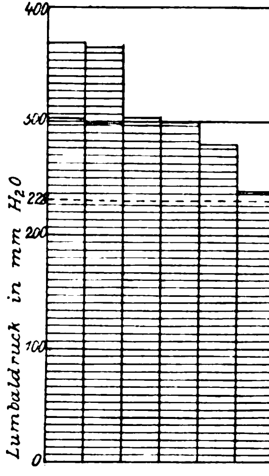
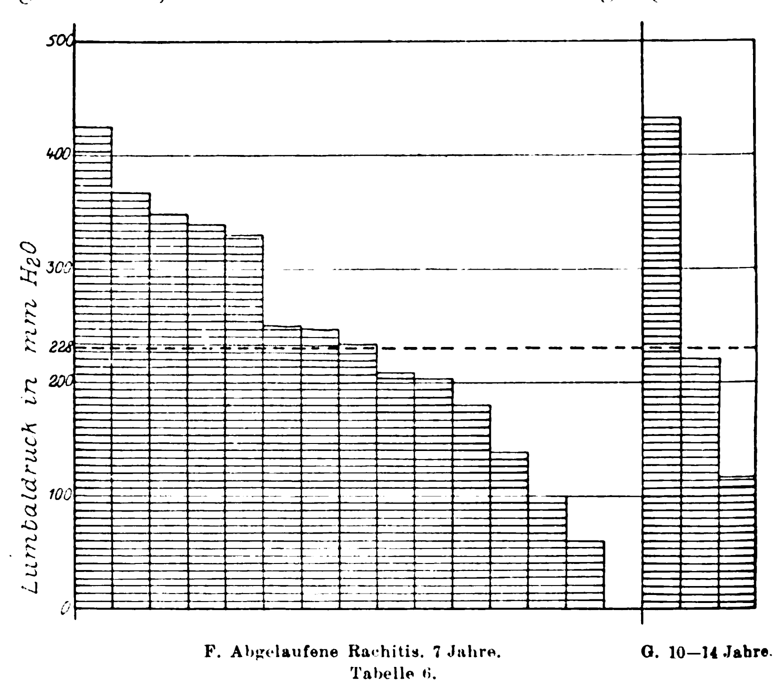


Tabelle 5. E. Floride Rachitis

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, werden die Druckwerte auf der Höhe der Erkrankung so verändert, daß sie sämtlich über dem normalen Mittelwert gelegen sind und untereinander Differenzen aufweisen, die für das frühe Kindesalter auffallend gering sind. So ergibt sich der Eindruck, daß sich bei der floriden Rachitis die Druckwerte auf einem höher gelegenen Niveau einstellen und ausgleichen, und zwar so, daß die normalerweise niedriger gelegenen Werte eine tatsächliche Steigerung erfahren, die normalerweise bereits hochgelegenen aber



F. Abgelaufene Rachitis. 7 Jahre. G. 10—14 Jahre.
Tabelle 6.

fast unverändert bestehen bleiben, denn eine weitgehende Überschreitung der oberen Normalgrenze scheint im floriden Stadium



nur in wenigen Fällen vorzukommen. Aus diesen Tatbeständen erklärt sich der hohe Mitteldruck von 310 mm im Wasser, der in keiner der in Tab. 1 aufgeführten Gruppen wieder erreicht wird.

Im Gegensatz hierzu zeigt die abgelaufene Rachitis ein ganz anderes Bild. Ihre Druckwerte zeigen weitgehende Übereinstimmung mit denen der gesunden Kinder. Es treten wieder Druckhöhen unter der normalen Mittellinie auf, die Schwankungen nach oben und nach unten sind ungefähr die gleichen, so daß der Druckmittelwert, der für die abgelaufene Rachitis bei 245 mm Wasser liegt, in beiden Gruppen nur um weniges differiert.

Aus diesen Befunden können verschiedene Schlüsse gezogen werden. Eine Feststellung zur kritischen Betrachtung der Ergebnisse muß jedoch noch vorweggenommen werden. Wie aus zahlreichen Untersuchungen hervorgeht, steht fest, daß der Hydrozephalus — nach den Angaben *Koeppes* auch der Hydrocephalus occultus — mit einer weitgehenden Erhöhung des Lumbaldrucks verbunden ist, so daß die Diagnose diesen Befund zur Voraussetzung hat. Danach kann bei allen Kindern, bei denen der Druck unter der oberen Normalgrenze liegt, eine Veränderung der Hirnventrikel ausgeschlossen werden. Bei den Druckwerten aber, die darüber liegen, ist ein Hydrozephalus „möglich".

Werden die Druckwerte von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, so kommt eine hydrozephalische Veränderung bei der floriden Rachitis kaum, bei der abgelaufenen nur in ca. ein Drittel der beobachteten Fälle in Frage. Bei der floriden Rachitis ist es schwer, ein sicheres Urteil im Einzelfall zu fällen, da das Druckniveau schon bei allen Kindern relativ hoch liegt und beginnende Veränderung ohne Kenntnis des weiteren Verlaufs und ohne Enzephalographie kaum auszuschließen sind. Wie aus den Punktionsbefunden des späteren Stadiums hervorgeht, bilden sich aber die meisten Druckerhöhungen der floriden Rachitis wieder zurück.

Hier hingegen verlangen die persistierenden Druckerhöhungen der abgelaufenen Rachitis eine andere Wertung. Bei den fünf Kindern, die hier übernormale Werte zeigen, handelt es sich um Fälle, die sowohl leichte wie schwere Erscheinungen aufweisen. Sämtliche Kinder haben einen rachitisch-deformierten Schädel, der Kopfumfang schwankt: übernormal: 2 (bis 2,0 cm), normal: 1, unternormal: 2. Praktisch wichtig ist, daß alle Fälle aus sehr schlechten häuslichen Verhältnisssen stammen und nicht behandelt worden waren. Das Fortbestehen und

die weitere Steigerung des Überdrucks berechtigen uns wohl, wenigstens bei einem hohen Prozentsatz dieser Kinder einen Hydrocephalus occultus im Sinne *Koeppes* anzunehmen.

Wir sehen demnach, daß solche nicht sinnfälligen, okkulten Veränderungen der Ventrikel bei einem, vielleicht nicht sehr niedrigen Anteil der Rachitiker statthat. Jedoch findet sich in der weitaus größeren Anzahl — nach unseren Untersuchungen mindestens zwei Drittel der punktierten Fälle — ein normaler Druckwert. Es muß also — wie dies schon erwähnt wurde — angenommen werden, daß die Drucksteigerung während des floriden Stadiums zumeist eine vorübergehende ist, d. h. die Veränderungen in diesem Stadium einer schnellen Rückbildung fähig sind. Das hochgelegene Druckniveau der floriden Rachitis kann demnach nicht aus hydrozephalischen Umbildungen erklärt werden, vielmehr scheint hier eine Rückwirkung der Wachstumshemmung der Schädelkapsel vorzuliegen. Das normale Wachstumsverhältnis von Gehirn und Schädelkapsel wird mit dem Beginn der Erkrankung gestört. Die Ergebnisse unserer Schädelmessungen weisen auf eine erhöhte Wachstumshemmung der Schädelkapsel hin. Die Gehirnentwicklung erfährt aber in den meisten Fällen keine Unterbrechung. Dies geht eindeutig aus den Befunden der abgeheilten Rachitis hervor, wo sich normale Druckwerte bei normalem Kopfumfang finden. — Die Folge muß eine Steigerung der Wachstumsspannung zwischen Gehirn und Schädelkapsel sein, die den vorübergehenden Anstieg des Subarachnoidaldrucks als erhöhten Wachstumsdruck verständlich macht.

Dieser Druckanstieg muß mit dem Beginn der Erkrankung zusammenfallen, so daß sie in jedem Falle „vor" der Entwicklung eines Hydrozephalus vorhanden ist. Es bleibt einer späteren Untersuchung vorbehalten, nachzuprüfen, ob Rachitiker, bei denen sich ein Hydrozephalus ausbildet, im floriden Stadium besonders starke Erscheinungen einer Wachstumshemmung des Kopfskeletts, speziell der Schädelkapsel, nachweisen lassen. Es ist denkbar, daß sich auf diesem Wege in der pathologischen Steigerung des Wachstumsdruckes ein kausaler Faktor des Hydrocephalus rach. occultus aufdecken läßt.

Es ergeben sich demnach aus der zusammenfassenden Betrachtung der Schädel- und der Lumbaldruckmessungen folgende Resultate:

1. Die Entwicklung des Gehirns geht bei der Rachitis ohne sichtbare Beeinflussung in den normalen Ausmaßen weiter vonstatten.

2. Durch den stärkeren Widerstand der im Wachstum gehemmten Schädelkapsel entsteht eine Steigerung des Wachstumsdruckes, der zu einem relativ gleichmäßigen Anwachsen des Subarachnoidaldruckes führt. Sein Mittelwert liegt bei 310 mm Wasser.

3. Diese Drucksteigerung ist in ca. zwei Drittel der Fälle eine vorübergehende. Sie verliert sich, wenn mit Einsetzen der Heilung die Wachstumstendenzen der Schädelkapsel wieder normal werden.

4. Bei ca. ein Drittel der Fälle aber persistiert die Drucksteigerung, und es kommt zur Ausbildung eines Hydrocephalus occultus im Sinne *Koeppes*. Er führt zur Volumenverminderung des Gehirns, da eine wesentliche Änderung des Kopfumfangs nicht eintritt. Eine primäre Entwicklungshemmung des Gehirns ist auch hier unwahrscheinlich, da der Hydrozephalus durch den Wachstumsdruck, der eine normale Entwicklung des Gehirns zur Voraussetzung hat, wesentlich mitbedingt sein dürfte.

Literatur.

Ambrus, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 106 (56). 1924. — *Aschenheim*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 79. — *v. Bókay*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 81. — *Czerny* und *Keller*, Des Kindes Ernährung. 2. S. 379. 1917. — *Czerny*, Die Rachitis in spez. Pathol. u. Ther. inn. Erkr. — *Engel* und *G. Katzenstein*, Arch. f. Kinderh. Bd. 70. 1922. — *Eßkuchen*, Die Lumbalpunktion. Berlin 1919. Urban & Schwarzenberg. — *Feer*, Kinderh. S. 64. — *Finkelstein*, Säugl.-Krankh. S. 508. — *F. Golla* und *G. Herrmann*, Med. Klinik. Nr. 51. 1926. — *Hagenbach-Burckhardt*, Jahrb. f. Kinderh. 1904. Bd. 60. — *Hoffa*, Die Entstehung des rachitischen Beckens. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 27. Heft 4. — *Huldschinsky*, Dementia rachitica. Beiheft z. Jahrb. f. Kinderh. Heft 14. — *Derselbe*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 26. Heft 5 u. M. med. Wschr. Jahrg. 67. Nr. 29. — *Karger*, Mtsschr. f. Kinderh. 1920. Bd. 18. Heft 1. — *Kassowitz*, Jahrb. f. Kinderh. 1909. Bd. 69 und Jahrb. f. Kinderh. 1912. Bd. 76. und D. med. Wschr 1913. Nr. 5 u. 34 und Wien. med. Wschr. 1901. Nr. 29. — *Kausch*, D. med. Wschr. 1908. S. 2217. — *Koeppe*, Über Hydrocephalus occultus. Arch. f. Kinderh. 1926. Bd. 87. Heft 2/3. — *Krönig-Gauß*, M. med. Wschr. 1907. — *Lust*, Kinderkrankh. — *Matthes*, Lehrb. d. Diff.-Diagn. S. 173. — *R. Mayer*, Arch. f. Kinderh. 1922. Bd. 70. S. 170. — *Müller*, M. med. Wschr. 1921. Heft 44. — *Nast*, D. med. Wschr. 1919. Nr. 37. — *Noeggerath*, Die Rachitis. Jena 1920. Fischer. — *Orgler*, Erg. d. inn. Med. 1912. 8. S. 177. — *W. Osler* und *E. Hoke*, Inn. Medizin. S. 712. — *M. Pappenheim*, Die Lumbalpunktion. Wien 1922. Springer. — *Pfaundler*, Lumbalpunktion an Kindern. Wien 1899. W. Braumüller. — *Quest*, Jahrb. f. Kinderh. 1905. Bd. 61. — *Quincke*, D. med. Wschr. 1905. Heft 45. — *Sahli*, Klin. Unters.-Methoden. 2. Bd. 2. Hälfte. S. 820. — *Schiff* und *Stransky*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 96 (46). S. 245. — *Schloß*, Berl. kl. Wschr. 1916. — *Schönfeld*, D. Ztschr. f. Nervenh. 1919. Bd. 64. — *A. Steffen* in Gerhardts Handb. d. Kinderh. 1880. — *Weigeld*, M. med. Wschr. 1921. Nr. 27. — *E. Wentzler*, Arch. f. Kinderh. — *Wieland*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 84.

Tabelle 7.

Normale und rachitische Säuglinge von 0—12 Monaten.

Nr.	Name	Alter Monate	Schädel-index	Körperindex
	A. Normale Säuglinge. (1,37—1,59 nach *Huldschinsky.*)			
75.	Margarethe Z.	9	1,532	69,5 : 41,0 — 1,69
77.	Josef Z.	2	1,388	55,5 : 38,0 — 1,46
78.	Johann St.	9	1,494	65,0 : 43,5 — 1,49
79.	Margarethe K.	4	1,576	58,0 : 37,8 — 1,53
84.	Karl P.	9	1,436	73,0 : 43,0 — 1,70
93.	Anni W.	2⅓	1,621	55,5 : 37,3 — 1,48
95.	Erhardt Z.	5	1,547	63,0 : 41,0 — 1,53
102.	Ruth H.	8	1,592	67,5 : 44,0 — 1,53
103.	Ruth B.	4	1,603	62,0 : 38,5 — 1,61
104.	Wolfgang P.	2	1,572	56,0 : 37,6 — 1,49
	B. Säuglinge mit leichter Rachitis. (1,59—2,01 nach *Huldschinsky.*)			
74.	Hans P.	6	1,491	73,0 : 41,8 — 1,74
76.	Helga H.	7	1,641	61,5 : 40,2 — 1,53
80.	v. d. Boom.	5	1,660	62,0 : 40,0 — 1,55
82.	Willi F.	4½	1,631	66,5 : 40,8 — 1,63
83.	Marga M.	4	1,704	60,0 : 40,2 — 1,49
94.	Günther Br.	4	1,532	61,0 : 39,9 — 1,53
96.	Kurt K.	6	1,605	64,0 : 40,0 — 1,60
97.	Harry St.	5	1,658	64,0 : 40,8 — 1,57
98.	Günther H.	11	1,445	62,0 : 36,0 — 1,73
101.	Anneliese H.	5	1,857	61,0 : 39,5 — 1,54
105.	Ingeborg D.	7	1,714	64,5 : 41,0 — 1,57
	C. Säuglinge mit schwerer Rachitis.			
99.	Anna Kl.	11	1,782	60,0 : 42,3 — 1,42

A. 10 Kinder. Durchschnitt: 1,536. 2 Zahlen über 1,59 (bis 1,621).

B. 11 Kinder. Durchschnitt: 1,631. 3 Zahlen unter 1,59 (bis 1,445).

C. 1 Kind. 1,782.

Tabelle 8.

Normale und rachitische Kleinkinder von 1—3 Jahren.

Nr.	Name	Alter Jahre	Schädel-index	Körperindex
	A. Normale Kleinkinder. (1,52—1,50 nach *Huldschinsky.*)			
10.	Heinz Sch.	2,4	1,506	83,0 : 48,0 — 1,73
14.	Günther P.	1,6	1,475	72,0 : 48,4 — 1,49
24.	Margarethe L.	3,0	1,659	91,5 : 50,9 — 1,79
38.	Arthur R.	2,0	1,500	81,3 : 48,2 — 1,68
48.	Hans K.	2,7	1,491	86,0 : 49,5 — 1,73
100.	Eckhardt B.	2,8	1,656	88,5 : 48,0 — 1,84

Nr.	Name	Alter Jahre	Schädel-index	Körperindex
	B. Kleinkinder mit leichter Rachitis (1,60–2,12 nach *Huldschinsky*).			
9.	Erwin H.	2,11	1,567	88,0 : 50,8 — 1,73
17.	Kans W.	2,8	1,547	86,0 : 50,7 — 1,69
18.	Helmuth St.	2,9	1,802	85,3 : 48,5 — 1,76
41.	Margarethe W.	2,1	1,624	83,5 : 47,8 — 1,75
42.	Rolf T.	1,11	1,697	83,0 : 50,7 — 1,63
44.	Heinz E.	1,6	1,739	84,0 : 50,2 — 1,67
54.	Erika G.	2,2	2,077	81,0 : 48,0 — 1,69
66.	Anneliese R.	1,4	1,752	75,5 : 45,0 — 1,68
68.	Walter K.	1,6	1,746	79,0 : 46,5 — 1,70
69.	Agnes D.	1,11	1,519	79,0 : 46,5 — 1,70
70.	Gertrud R.	1,9	1,608	73,5 : 46,0 — 1,60
71.	Horst K.	1,6	1,614	79,5 : 46,0 — 1,73
73.	Kurt K.	2,0	1,802	76,0 : 49,2 — 1,55
81.	Ruth B.	1,10	1,810	70,5 : 48,2 — 1,46
89.	Gertrud G.	2,9	1,755	92,5 : 48,8 — 1,89
	C. Kleinkinder mit schwerer Rachitis.			
20.	Manfred F.	1,5	1,600	69,0 : 49,2 — 1,40
40.	Ursula D.	1,7	1,641	75,0 : 49,5 — 1,52
43.	Kurt L.	2,1	1,786	80,5 : 50,0 — 1,60
106.	Paul G.	1,4	2,220	73,0 : 48,8 — 1,49

A. 6 Kinder. Durchschnitt: 1,517. 2 Zahlen über 1,62 (bis 1,659).
B. 15 Kinder. Durchschnitt: 1,711. 3 Zahlen unter 1,60 (bis 1,519).
C. 4 Kinder. Durchschnitt: 1,812. 0 Zahl unter 1,60.

Tabelle 9.

Normale und rachitische Kleinkinder über 3 Jahre.

Nr.	Name	Alter Jahre	Schädel-index	Körperindex
	A. Normale Kleinkinder. (Grenze nach oben 1,60.)			
1.	Hilde G.	6,5	1,540	116,0 : 51,15 — 2,25
2.	Lotte L.	5,10	1,450	106,0 : 50,7 — 2,09
5.	Martha M.	5,0	1,690	109,3 : 51,0 — 2,14
7.	Reinhold Pf.	12,9	1,460	140,5 : 55,0 — 2,55
8.	Kurt L.	5,11	1,538	113,0 : 53,4 — 2,12
12.	Melanie R.	3,6	1,573	95,5 : 49,3 — 1,94
15.	Erich G.	5,3	1,572	122,0 : 51,5 — 2,37
30.	Helene M.	9,8	1,478	122,5 : 51,2 — 2,39
31.	Magdalene H.	4,10	1,697	101,4 : 50,5 — 2,00
36.	Rudi W.	7,4	1,433	132,0 : 54,3 — 2,43
39.	Aenne P.	13,4	1,456	156,0 : 53,8 — 2,90
45,	Ursula Z.	7,1	1,653	116,5 : 50,5 — 2,37
46.	Elfriede A.	10,9	1,650	140,5 : 52,5 — 2,67
49.	Heinz Günther E. . .	5,8	1,597	111,0 : 53,2 — 2,09
51.	Gertrud B.	12,4	1,320	162,5 : 55,5 — 2,99
52.	Willi L.	9,8	1,489	123,0 : 51,6 — 2,38
55.	Emmy H.	12,7	1,458	147,0 : 54,3 — 2,70
58.	Gustav Sch.	8,10	1,548	125,0 : 52,8 — 2,36
61.	Liselotte D.	12,8	1,440	146,5 : 51,0 — 2,87
62.	Werner I.	9,5	1,577	126,0 : 53,3 — 2,37
63.	Wilhelmine M.	13,1	1,583	138,0 : 51,0 — 2,70
64.	Kurt B.	5,5	1,402	112,0 : 53,0 — 2,11
86.	Elisabeth St.	6,5	1,583	117,0 : 51,6 — 2,26

Nr.	Name	Alter Jahre	Schädel-index	Körperindex
	B. Kleinkinder mit leichter Rachitis. (Untere Grenze mit 1,60.)			
3.	Hulda L.	4,9	1,740	92,5 : 50,5 — 1,83
6.	Irmgardt L.	6,3	1,861	114,5 : 53,0 — 2,16
16.	Friedrich K.	5,4	1,618	108,0 : 52,2 — 2,07
23.	Helene Sch.	4,7	1,650	95,2 : 49,3 — 1,93
25.	Lilli Sch.	9,3	1,853	108,5 : 52,8 — 2,06
26.	Hans L.	3,8	1,659	96,7 : 50,2 — 1,92
27.	Robert W.	5,0	1,685	109,8 : 52,0 — 2,11
28.	Günther M.	3,5	1,710	98,8 : 49,8 — 1,98
29.	Liselotte V.	3,9	1,739	91,0 : 50,0 — 1,82
33.	Werner B.	6,6	1,688	119,8 : 54,3 — 2,20
37.	Hans H.	6,0	1,754	102,0 : 49,2 — 2,07
47.	Hans R.	5,9	1,577	111,0 : 53,0 — 2,09
56.	Hans S.	5,4	1,770	108,0 : 51,5 — 2,09
57.	Walter P.	7,8	1,708	123,5 : 54,0 — 2,32
59.	Heinz D.	7,2	1,698	113,5 : 54,0 — 2,10
60.	Lore M.	6,0	1,886	112,0 : 50,5 — 2,21
65.	Hans Sch.	6,3	1,659	114,0 : 53,2 — 2,14
85.	Hans T.	3,4	1,681	90,0 : 50,0 — 1,80
87.	Elisabeth E.	5,2	1,650	98,0 : 47,5 — 2,06
88.	Friedchen E.	5,2	1,644	98,0 : 48,0 — 2,04
90.	Edith G.	3,8	1,801	97,0 : 50,0 — 1,94
91.	Gerda W.	6,4	1,872	105,0 : 50,6 — 2,07
92.	Alma Sc.	5,0	1,777	103,0 : 49,0 — 2,10
	C. Kleinkinder mit schwerer Rachitis.			
22.	Martha E.	5,4	1,650	93,0 : 49,2 — 1,89
13.	Emil P.	4,1	1,675	82,0 : 50,8 — 1,61
107.	Friedrich L.	3,2	2,068	80,5 : 48,5 — 1,50

A. 23 Kinder. Durchschnitt: 1,592. 4 Zahlen über 1,60 (bis 1,697).
B. 23 Kinder. Durchschnitt: 1,773. 1 Zahl unter 1,60 (bis 1,577).
C. 3 Kinder. Durchschnitt: 1,794. 0 Zahl unter 1,60.

2 Kinder mit Lues cong. und deutlichen zerebral-luetischen Symptomen.

Nr.	Name	Alter Jahre	Schädel-index	Körperindex
11.	Otto W.	5,0	1,683	92,0 : 51,5 — 1,78
21.	Kurt L.	4,4	1,614	93,0 : 50,8 — 1,83

Tabelle 10.

Normale und rachitische Säuglinge von 0—12 Monaten.

Nr.	Name	Summe der Schädelmasse		Summe der Basismasse		Schädelindex		Kopfumfang		Körperlänge		Alter
		norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	Mon.
77.	Josef Z.	23,7	—	20,1	—	1,388	—	38,0	—	55,5	—	2
104.	Wolf. P.	23,2	—	18,5	—	1,572	—	37,6	—	56,0	—	2
93.	Anni W.	23,3	—	18,3	—	1,621	—	37,3	—	55,5	—	2
79.	Marg. K.	23,5	—	18,7	—	1,576	—	37,8	—	58,0	—	4
103.	Ruth B.	23,8	—	18,8	—	1,603	—	38,5	—	62,0	—	4
82.	Willi F.	—	25,8	—	20,2	—	1,631	—	40,8	—	66,5	4
83.	Marg. M.	—	25,2	—	19,3	—	1,704	—	40,2	—	60,0	4
94.	Günt. Br.	—	24,9	—	20,1	—	1,532	—	39,9	—	61,0	4

Nr.	Name	Summe der Schädelmasse		Summe der Basismasse		Schädelindex		Kopfumfang		Körperlänge		Alter
		norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	Mon.
95.	Erh. Z.	25,0	—	20,1	—	1,547	—	41,0	—	63,0	—	5
80.	v. d. Boom	—	25,0	—	19,4	—	1,660	—	40,0	—	62,0	5
97.	Harry St.	—	25,5	—	19,8	—	1,658	—	40,8	—	64,0	5
101.	Annel. H.	—	24,8	—	18,2	—	1,857	—	39,5	—	61,0	5
74.	Hans P.	—	25,3	—	20,8	—	1,491	—	41,8	—	73,0	6
96.	Kurt K.	—	24,8	—	19,5	—	1,605	—	40,0	—	64,0	6
76.	Helga H.	—	24,6	—	19,2	—	1,641	—	40,2	—	61,5	7
105.	Ingeb. D.	—	25,4	—	19,4	—	1,714	—	41,0	—	64,5	7
102.	Ruth H.	27,0	—	21,3	—	1,592	—	44,0	—	67,5	—	8
75.	Marg. Z.	24,9	—	20,2	—	1,532	—	41,0	—	69,5	—	9
78.	Joh. St.	26,4	—	21,5	—	1,494	—	43,5	—	65,0	—	9
84.	Karl P.	26,6	—	22,2	—	1,436	—	43,0	—	73,0	—	9
98.	Günt. H.	—	23,8	—	19,8	—	1,445	—	36,0	—	62,0	11
99.	Anna Kl.	—	25,5	—	19,1	—	1,782	—	42,3	—	60,0	11

Tabelle 11.

Normale und rachitische Kleinkinder von 1—6 Jahren.

Nr.	Name	Summe der Schädelmasse		Summe der Basismasse		Schädelindex		Kopfumfang		Körperlänge		Alter
		norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	Leb.-jahr
14.	Günt. P.	29,4	—	24,1	—	1,475	—	48,4	—	72,0	—	2. 1. Hälfte
44.	Heinz E.	—	29,9	—	22,6	—	1,739	—	50,2	—	84,0	2.
66.	Annel. R.	—	27,7	—	20,9	—	1,752	—	45,0	—	75,5	2.
68.	Walt. K.	—	28,7	—	21,7	—	1,746	—	46,5	—	79,0	2.
71.	Horst K.	—	28,1	—	22,1	—	1,614	—	46,0	—	79,5	2.
20.	Manfr. F.	—	29,5	—	23,4	—	1,600	—	49,2	—	69,0	2.
106.	Paul G.	—	30,4	—	20,3	—	2,220	—	48,8	—	73,0	2.
38.	Arth. R.	29,3	—	24,0	—	1,500	—	48,2	—	81,3	—	2. 2. Hälfte
42.	Rolf T.	—	30,9	—	23,9	—	1,697	—	50,7	—	83,0	2.
69.	Agnes D.	—	28,5	—	23,1	—	1,519	—	46,5	—	79,0	2.
70.	Gertr. R.	—	28,3	—	22,3	—	1,608	—	46,0	—	73,5	2.
73.	Kurt K.	—	29,8	—	22,1	—	1,802	—	49,2	—	76,0	2.
81.	Ruth Br.	—	29,7	—	22,1	—	1,810	—	48,2	—	70,5	2.
40.	Ursula D.	—	29,2	—	22,7	—	1,641	—	49,5	—	75,0	2.
10.	Heinz Sch.	29,1	—	23,8	—	1,506	—	48,0	—	83,0	—	3.
48.	Hans K.	29,9	—	24,4	—	1,491	—	49,4	—	86,0	—	3.
100.	Eck. B.	29,5	—	23,0	—	1,656	—	48,0	—	88,5	—	3.
9.	Erwin R.	—	30,7	—	24,5	—	1,567	—	50,8	—	88,0	3.
17.	Hans W.	—	30,5	—	24,6	—	1,547	—	50,7	—	86,0	3.
18.	Helm. St.	—	29,8	—	22,1	—	1,802	—	48,5	—	85,3	3.
41.	Marg. W.	—	28,8	—	22,5	—	1,624	—	47,8	—	83,5	3.
54.	Erika G.	—	29,3	—	20,4	—	2,077	—	48,0	—	81,0	3.
89.	Gertr. G.	—	30,2	—	22,7	—	1,755	—	48,8	—	92,5	3.
43.	Kurt L.	—	30,1	—	22,5	—	1,786	—	50,0	—	80,5	3.

Nr.	Name	Summe der Schädelmasse		Summe der Basismasse		Schädelindex		Kopfumfang		Körperlänge		Alter Leb.-Jahr
		norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	
24.	Marg. L.	30,4	—	23,6	—	1,659	—	50,9	—	91,5	—	4.
12.	Melanie R.	29,5	—	23,6	—	1,573	—	49,3	—	95,5	—	4.
26.	Hans L.	—	30,3	—	23,6	—	1,659	—	50,2	—	96,7	4.
28.	Günth. M.	—	30,6	—	23,4	—	1,710	—	49,8	—	98,8	4.
29.	Liesel V.	—	30,5	—	23,2	—	1,739	—	50,0	—	91,0	4.
85.	Hans I.	—	30,6	—	23,6	—	1,681	—	50,0	—	90,0	4.
90.	Edith G.	—	30,5	—	22,7	—	1,801	—	50,0	—	97,0	4.
107.	Friedr. L.	—	30,1	—	21,0	—	2,068	—	48,5	—	80,5	4.
31.	Magd. H.	30,9	—	23,8	—	1,696	—	50,5	—	101,4	—	5.
3.	Hulda L.	—	30,9	—	23,9	—	1,668	—	50,5	—	92,5	5.
23.	Helene Sch.	—	29,9	—	24,2	—	1,650	—	49,3	—	95,2	5.
13.	Emil P.	—	30,8	—	23,9	—	1,675	—	50,8	—	82,0	5.
2.	Lotte L.	30,0	—	24,9	—	1,450	—	50,7	—	106,0	—	6.
5.	Mart. M.	31,2	—	24,0	—	1,690	—	51,0	—	109.3	—	6.
8.	Kurt L.	32,0	—	25,7	—	1,538	—	53,4	—	113,0	—	6.
15.	Erich G.	31,5	—	25,2	—	1,572	—	51,5	—	122,0	—	6
49.	H. G. E.	32,6	—	25,9	—	1,597	—	53,2	—	111,0	—	6.
64.	Kurt B.	32,2	—	27,1	—	1,402	—	53,0	—	112,0	—	6.
16.	Friedr. K.	—	31,7	—	25,0	—	1,618	—	52,2	—	108,0	6.
27.	Robert W.	—	32,1	—	24,8	—	1,685	—	52,0	—	109,8	6.
47.	Hans R.	—	32,3	—	25,7	—	1,577	—	53,0	—	111,0	6.
56.	Hans S.	—	31,3	—	23,6	—	1,770	—	51,5	—	108,0	6.
87.	Elis. E.	—	29,8	—	23,1	—	1,650	—	47,5	—	98,0	6.
88.	Friedr. E.	—	30,0	—	23,3	—	1,644	—	48,0	—	98,0	6.
92.	Alma Sc.	—	30,1	—	22,8	—	1,777	—	49,0	—	103,0	6.
22.	Martha E.	—	29,8	—	23,1	—	1,650	—	49,2	—	93,0	6.

Tabelle 12.

Normale und rachitische Schulkinder.

Nr.	Name	Summe der Schädelmasse		Summe der Basismasse		Schädelindex		Kopfumfang		Körperlänge		Alter Leb.-Jahr
		norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	norm.	rach.	
1.	Hilde G.	32,0	—	25,8	—	1,540	—	51,5	—	116,0	—	7.
86.	Elis. St.	31,1	—	24,8	—	1,583	—	51,6	—	117,0	—	7.
60.	Lore M.	30,6	—	24,9	—	1,498	—	50,5	—	112,0	—	7. normal
6.	Irmg. L.	—	32,3	—	23,5	—	1,861	—	53,0	—	114,5	7.
33.	Werner B.	—	33,0	—	25,4	—	1,688	—	54,3	—	119,8	7.
37.	Hans H.	—	30,1	—	22,8	—	1,754	—	49,2	—	102,0	7.
65.	Hans Sch.	—	32,3	—	25,0	—	1,659	—	53.2	—	114,0	7.
91.	Gerda W.	—	31,2	—	22,8	—	1,872	—	50,6	—	105,0	7.
36.	Rudi W.	32,7	—	27,3	—	1,433	—	54,3	—	132,0	—	8.
45.	Ursula Z.	30,6	—	23,7	—	1,653	—	50,5	—	116,5	—	8.
57.	Walter P.	—	33,1	—	25,3	—	1,708	—	54,0	—	125,5	8.
59.	Heinz D.	—	31,9	—	24,3	—	1,698	—	54,0	—	113,5	8.
58.	Gust. Sch.	31,6	—	25,3	—	1,548	—	52,8	—	125,0	—	9.
30.	Helene M.	30,4	—	25,0	—	1,478	—	51,2	—	122,5	—	10.
52.	Willy L.	31,0	—	25,4	—	1,489	—	51,6	—	123,0	—	10.
62.	Werner T.	32,4	—	25,7	—	1,577	—	53,3	—	126,0	—	10.
25.	Willi Sch.	—	32,3	—	23,8	—	1,853	—	52,8	—	108,5	10.

V.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Leipzig [Direktor: Prof. Dr. *Bessau*].)

Über den Einfluß von Vitamin C auf Motilität und Reizbarkeit des Dünndarms. (Tierversuche.)

Mit einer Bemerkung über die refraktäre Phase am Darm.

Von

Privatdozent Dr. E. CATEL.

(Mit 1 Abbildung und 4 Kurven.)

In einer vorangehenden Arbeit[1]) wurde gezeigt, daß die Motilität und Reizbarkeit des Dünndarmes von Ratten durch die Art der Ernährung weitgehend beeinflußt werden kann. Bei Besprechung der möglichen Ursachen für das differente Verhalten des überlebenden Darmes nach verschiedener Ernährung der Versuchstiere spielten neben anderen Faktoren die *fettlöslichen Vitamine* und *das Vitamin B* eine gewisse Rolle. Die vorliegende Mitteilung stellt eine Vervollständigung der damaligen Untersuchungen insofern dar, als nunmehr auch der Einfluß des *antiskorbutischen Vitamins* auf die Darmfunktion an besonders geeigneter Tierart — dem Meerschweinchen — einer experimentellen Prüfung unterzogen worden ist. In ähnlicher Weise wie in der oben erwähnten Arbeit wurden die pharmakologischen Untersuchungen am überlebenden Organ (nach *Magnus)* durch die chemische Analyse des Dünndarms, durch Beobachtung des Körpergewichtes, des Allgemeinzustandes, der Beschaffenheit des Felles, durch röntgenologische Untersuchung der Knochen (hintere Extremitäten) usw. ergänzt. Bezüglich der Einzelheiten der pharmakologischen und chemischen Methodik verweise ich auf die frühere Arbeit, etwas eingehender muß jedoch die *Ernährung* der Meerschweinchen besprochen werden.

Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen geteilt:

Gruppe A erhielt täglich nach Bedarf Hafer und Kuhmilch, die eine halbe Stunde bei 120° C autoklaviert worden war. Außerdem wurde jedem Tier dieser Gruppe pro die zirka 2 ccm

unverdünnten, frischen Zitronenpreßsaftes durch die Schnauze mit einer Rekordspritze einverleibt, eine Maßnahme, die nur anfänglich bei einigen Meerschweinchen mit Schwierigkeiten verknüpft war.

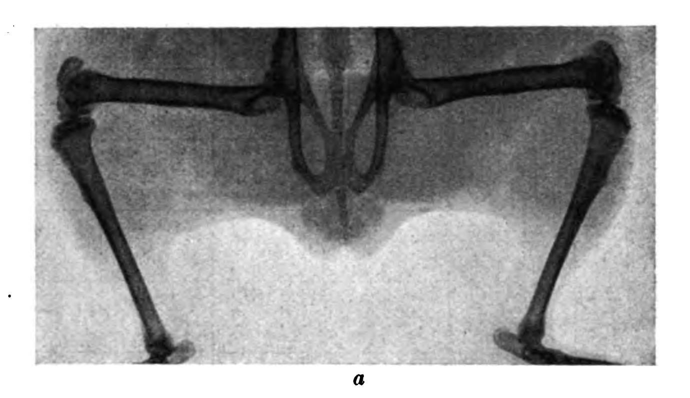
Gruppe B wurde dagegen vitamin-C-frei ernährt. Die Tiere erhielten nur die erwähnte, aus Hafer und autoklavierter Kuhmilch bestehende Grundkost. Anfänglich wurde diese Nahrung gern genommen, von der Milch pro Tag und Tier durchschnittlich 50—60 ccm getrunken; die Appetenz sank jedoch um so mehr, je länger die einseitige Kost dem Meerschweinchen verabreicht wurde; etwa nach 3 Wochen war die Nahrungsaufnahme sehr gering geworden. Hand in Hand hiermit gingen noch andere Veränderungen an den Versuchstieren: still und teilnahmslos saßen sie eng zusammengedrängt in einer Ecke des Käfigs; die Haare wurden struppig, das Fell und die Haut der hinteren Extremitäten und der Genitalgegend war bald mehr, bald weniger nässend; ein eigentümlicher Geruch ging von den Meerschweinchen in diesem Stadium aus.

Die genannten Erscheinungen waren stets verbunden mit starker Gewichtsabnahme, die bei einigen Tieren kurz nach Beginn der einseitigen Ernährung einsetzte und wiederholt schon vor Erreichen der *Quest*schen Zahl zum Exitus führte; bei zahlreichen anderen Tieren dagegen beobachtete ich zunächst Stillstand oder sogar Zunahme des Körpergewichtes; erst im weiteren Verlauf senkte sich die Gewichtskurve mehr oder weniger steil abwärts; jedoch blieben die Tiere auch nach Überschreiten der *Quest*schen Zahl öfters noch am Leben.

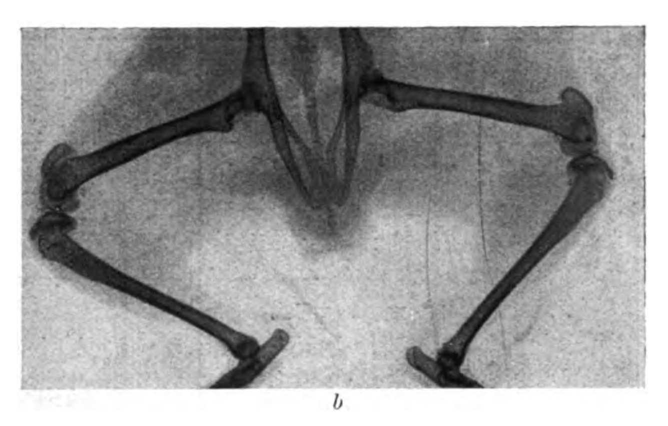
Der geschilderte Zustand der Tiere entspricht etwa demjenigen, den *Heß*, in ähnlicher Weise *Abels*, *Fränkel* u. a. beim Kinde als *latenten Skorbut* bezeichnet haben, einem Zustand, der durch Appetitlosigkeit, Hemmung des Wachstums, Störungen des Gewebsaufbaues, Neigung zu Infektionen usw. gekennzeichnet ist [vgl. *Abels*[5])].

Auch Zeichen des *manifesten Skorbuts* konnte ich beobachten. Gegen Ende derartiger vitamin-C-freier Ernährungsperioden traten häufiger am proximalen Ende der Tibia röntgenologisch nachweisbare Veränderungen (Epiphysenlösungen, Abb. 1) auf, *jedoch fast ausschließlich nur bei solchen Tieren, die bei Versuchsbeginn weniger als 400 g gewogen hatten* (vgl. Tabelle 3); schwerere Meerschweinchen, wie sie zu den in Tabelle 2 zusammengefaßten Versuchen Verwendung fanden, ließen derartige Veränderungen im Röntgenbild fast ausnahms-

los*) vermissen. Diese Beobachtung bestätigt die experimentellen Untersuchungen von *Mouriquand* und *Michel*[6]), daß jüngere Meerschweinchen gegen den Entzug von Vitamin C empfindlicher sind als erwachsene Tiere, und daß solche, deren Körpergewicht mehr als 900 g beträgt, dem Skorbut überhaupt nicht mehr erliegen.



a



b

Abb. 1. *a* hintere Extremitäten eines vitamin-C-reich ernährten Meerschweinchens. *b* hintere Extremitäten eines vitamin-C-frei ernährten Meerschweinchens (Epiphysenlösung am proximalen Ende der Tibia).

Veränderungen der Gingiva waren sehr selten; vereinzelt trat eine Hyperämie des Zahnfleischs im Bereich der unteren Schneidezähne auf; einmal eine ausgedehnte Blutung im Magen, im Dünn- und Dickdarm, mehrmals im Bereich der Kniegelenke. In einigen Fällen beobachtete ich schließlich eine Parese der hinteren Extremitäten, bei einem Tier nach 27tägiger vitamin-C-freier Ernährung Konvulsionen.

*) Nur Tier 682 (Tab. 2) zeigte deutliche Epiphysenlösung.

Tabelle 1.

Ernährung der Meerschweinchen: Hafer + autoklavierte Kuhmilch + Zitronensaft.

	Nr.	Geschlecht	Dauer dieser Ernährung (Tage)	Gewicht der Meerschweinchen bei Beginn der oben genannten Ernährung	Gewicht der Meerschweinchen am Ende der oben genannten Ernährung	Darmabschnitt	Wieviel Zentimeter unterhalb des Magens (bzw. oberhalb der Ileozökalklappe) wurde das Darmstück entnommen?	Darmtätigkeit vor Zusatz von Natriumazetat	Darmtätigkeit nach Zusatz von Natriumazetat. Konzentration der Natriumazetatlösung in Prozenten: 0,00082	0,0025	0,0057	0,012	0,028	0,053	0,094	0,15	0,23
1.	582	♂	28	385	405	Jejunum	20	+	⊖	+	⌓	+	+++	—	++	⌓	+++
2.	584	♂	28	345	405	"	12	+	⌓	+	+	+	+	+	+++	⌓	+++
3.	697	♂	25	360	390	"	24	+	⌓	⌓	⊖	+	+	+	+	++	+++
4.	698	♂	24	355	430	"	18	—	—	—	—	—	—	—	⌓	⊖	⊖
5.	699	♂	24	340	380	"	19	++	—	⌓	⌓	++	⌓	++	+++	+++	+++
6.	700	♂	24	300	362	"	16	⌓	—	⊖	⊖	⊖	⌓	—	+	+	⊖
7.	701	♂	25	320	365	"	20	⊖	—	⊖	+	⊖	⊖	⌓	+	++	++
8.	825	♂	20	360	328	"	29	⊖	—	—	⌓	⊖	+	+	++	+	++
9.	827	♂	20	375	420	"	3	⌓	⌓	⌓	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	+	+
10.	582	♂	28	385	405	Ileum	15	—	—	—	—	⊖	⌓	⌓	⊖	+	+
11.	584	♂	28	345	405	"	10	⌓	—	—	—	—	—	⌓	+	—	⊖
12.	697	♂	25	360	390	"	20	++	—	—	⌓T	⌓T	—	+	+	++	⌓
13.	698	♂	24	355	430	"	20	⌓	—	—	—	—	—	—	—	⌓	⌓
14.	699	♂	24	340	380	"	20	++	—	⊖	⊖	⊖	⌓	—	⌓	++	⌓
15.	700	♂	24	300	362	"	20	⌓	—	—	—	⌓	⌓	⌓	—	⌓	⌓
16.	701	♂	25	320	365	"	21	+	—	—	⌓T	⊖	+	⌓	⌓	+	+
17.	825	♂	20	360	328	"	13	+	—	—	—	⊖	++	++	++	++	++
18.	827	♂	20	375	420	"	16	⊖	—	⌓?	⌓	⊖	++	+	+	++	⌓

Diejenigen Tiere dagegen, die Zitronensaft zur genannten Grundkost erhalten hatten, zeigten fast ausnahmslos Gewichtszunahme und in ihrem sonstigen Verhalten nichts Pathologisches.

1. Pharmakologische Untersuchungen.

a) Zur Methodik (l. c.)

ist nur anzufügen, daß ich in den meisten Versuchen ein Stück sowohl des *oberen* wie des *unteren* Dünndarms dem durch Nackenschlag getöteten Meerschweinchen entnahm. Die Darmstücke wurden darauf in demselben Gefäß (*Magnus*sche Versuchsanordnung) befestigt und ihre Tätigkeit *gleichzeitig* mittels zweier übereinander schreibender Hebel am Kymographion registriert. Auf diese Weise konnten Unterschiede in der Motilität und Reizbarkeit der oberen und unteren Dünndarmabschnitte *desselben* Tieres direkt aus der Kurve abgelesen werden. Die jeweilige Entfernung des untersuchten Darmstückes vom Magen bzw. von der Ileozökalklappe in Zentimetern ist aus Spalte 7 bzw. 8 der Tabellen zu ersehen.

b) Untersuchungen an normalen Tieren (Gruppe A).

Tabelle 1 zeigt, daß die *Motilität* des überlebenden Dünndarms der vitamin-C-reich ernährten Kontrolltiere vor Zugeben von Natriumazetat oft sehr lebhaft, nur in ganz vereinzelten Fällen gleich Null ist, und ferner, daß ein deutlicher Unterschied zwischen oberem und unterem Dünndarmabschnitt nicht zu erkennen ist. Anders verhält es sich jedoch mit der *Irritabilität:* das Jejunum ist zweifellos viel reizempfindlicher als das Ileum. Während z. B. der obere Dünndarmabschnitt von 9 untersuchten Tieren auf eine 0,0057 %ige Lösung von Natriumazetat in 8 Fällen bereits reagiert, teilweise sogar starke Erregung erkennen läßt, zeigt der untere Darmabschnitt bei gleicher Konzentration nur in 4 Fällen eine meist noch dazu nur angedeutete Erregung. Bei 0,00082 %iger Lösung von essigsaurem Natrium ist das Ileum aller untersuchten Tiere noch völlig reaktionslos, während das Jejunum bereits in 4 Fällen mit geringer Erregung reagiert. Die größere Empfindlichkeit der oberen Darmabschnitte gegenüber Natriumazetat erstreckt sich also sowohl auf den Schwellenwert wie auf die Intensität der Erregung*).

---

*) Quantitative Unterschiede der Reaktion der einzelnen Darmabschnitte auf Säurereize wurden bekanntlich schon von *Bókay* gefunden; ähnliche Be-



c) Untersuchungen an vitamin-C-frei ernährten Tieren (Gruppe B).

Die *Motilität* des überlebenden Dünndarmes — sowohl des oberen wie des unteren — vor Zugeben von essigsaurem Natrium war, wie aus einem Vergleich der Tabelle 1 mit der Tabelle 2 hervorgeht, im allgemeinen gegenüber der Motilität des Darmes derjenigen Tiere, die zur gleichen Grundkost Zitronensaft erhalten hatten, herabgesetzt.

Die Beurteilung der *Irritabilität* dagegen bereitete anfänglich große Schwierigkeiten, da sie bei dem einen Tier (z. B. Nr. 3, Tabelle 2) nach 21 tägiger Ernährung mit vitamin-C-freier Kost maximal, bei einem anderen (z. B. Nr. 14, Tabelle 2) nach fast gleicher Zeit sehr gering war, so daß irgendeine Gesetzmäßigkeit nicht vorhanden zu sein schien. Diese trat erst hervor, als ich nicht die *Dauer* der Ernährungsperioden, sondern die *prozentuale Gewichtsabnahme* bei Beurteilung der Ergebnisse der pharmakologischen Versuche berücksichtigte.

Betrug nämlich die Abnahme des Körpergewichtes bis zum Versuchstage nicht mehr als etwa 26%, d. h. befanden sich die Tiere noch nicht in einem vorgerückten Stadium der vitamin-C-freien Ernährung, so war die Reizbarkeit des überlebenden Jejunums und Ileums — sowohl bezüglich des Eintritts wie der Intensität der Reaktion nach Zugeben von Natriumazetat zweifellos oft *stärker* als bei den Versuchstieren der Gruppe A (vgl. Tabelle 2, Nr. 1—10 und Kurve 1). Hier liegt es nahe, eine Beziehung zwischen der im Tierversuch gefundenen erhöhten Irritabilität des Darmes und der Durchfallsneigung vieler Säuglinge im Stadium des Präbarlow zu suchen.

Betrug die Gewichtsabnahme bis zum Versuchstage dagegen etwa 27—37% des anfänglichen Körpergewichtes (Tabelle 2, Nr. 11—24 und Kurve 2), so war die Reizbarkeit der überlebenden Darmabschnitte im Vergleich mit den Tieren der Gruppe A fast gesetzmäßig stark herabgesetzt. Während z. B. bei einer 0,012%igen Natriumazetatlösung das Jejunum von 9 Tieren der Gruppe A in 8 Fällen mit Erregung reagierte, zeigte das Jejunum von 7 Tieren der Gruppe B bei gleicher Konzentration nur in einem Falle eine noch dazu nur angedeutete Erregung! Eine gleich starke Herabsetzung der Ir-

---

obachtungen hat auch *Fühner* gemacht. Qualitativ verschiedenes Verhalten gegenüber einigen Substanzen ist von *Alvarez* am Kaninchendarm beschrieben worden. Vgl. auch *Catel* und *v. Grävenitz*[2]).

Tabelle 2.
Ernährung der Meerschweinchen: Hafer + autoklavierte Kuhmilch.

Nr.		Geschlecht	Dauer dieser Ernährung (Tage)	Gewicht der Meerschweinchen bei Beginn der oben genannten Ernährung	Gewicht der Meerschweinchen am Ende der oben genannten Ernährung	Darmabschnitt	Wieviel Zentimeter unterhalb des Magens bzw. oberhalb der Ileozökalklappe) wurde das Darmstück entnommen?	Darmtätigkeit vor Zusatz von Natriumazetat	Darmtätigkeit nach Zusatz von Natriumazetat – Konzentration der Natriumazetatlösung in Prozenten: 0,00082	0,0025	0,0057	0,012	0,028	0,053	0,094	0,15	0,23	Körpergewichtsabnahme in Prozenten
						a) Körpergewichtsabnahme bis zu 26%.												
1.	755	♂	22	435	350	Jejunum	19	⌓	—	—	⌓	—	⌓	—	++	⌓	+	20
2.	683	♂	24	400	310	"	20	⊖	+	⌓	⌓	++	⊖	⊖	+++	++	+++	22
3.	822	♂	21	440	339	"	28	+	+	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	23
4.	819	♂	22	455	342	"	19	⌓	⌓	⊖	⌓	—	⊖	++	++	+++	⊖	25
5.	593	♀	30	500	370	"	20	⊖	⊖	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	26
6.	755	♂	22	435	350	Ileum	23	+	—	⌓	⊖	⊖	⊖	⊖	+	⊖	+	20
7.	683	♂	24	400	310	"	10	—	⌓	⌓	⊖	⊖	⊖	+	⊖	++	++	22
8.	822	♂	21	440	339	"	24	⊖	⊖	⊖	+	+	⊖	+	+	+	++	23
9.	819	♂	22	455	342	"	15	⌓	—	⊖	—	—	—	⌓	—	+	—	25
10.	593	♀	30	500	370	"	15	⌓	—	—	⌓	⌓	—	—	⌓	++	++	26
						b) Körpergewichtsabnahme von 27–37%.												
11.	682	♂	28	410	303	Jejunum	15	—	—	—	—	—	⌓	⊖	+	⊖	+	27
12.	680	♂	26	475	342	"	17	+	—	—	—	—	⌓?	⌓?	⌓	+	+	28
13.	679	♂	26	410	300	"	13	⊖	—	—	—	—	—	—	⌓	⊖	⌓	32
14.	681	♂	24	475	322	"	20	—	—	—	—	—	—	—	⌓	⊖	+	33
15.	891	♀	16	546	350	"	20	—	—	—	—	—	—	⊖	+	+	⊖	36
16.	892	♀	27	568	365	"	8	⊖	—	—	—	—	—	+	++	++	++	36
17.	890	♀	27	520	330	"	25	⌓	—	—	—	⌓?	—	⊖	+	+	+	37
18.	682	♂	28	410	303	Ileum	12	⊖	—	—	—	—	—	—	⌓	+	+	27
19.	680	♂	26	475	342	"	14	⊖	—	—	—	—	—	—	⌓	+	—	28
20.	679	♂	26	440	300	"	15	—	—	—	—	—	—	—	⊖	+	—	32
21.	681	♂	24	475	322	"	10	+	—	—	—	—	—	—	⌓	⊖	⊖	33
22.	691	♀	16	546	350	"	11	—	—	—	—	—	⌓	⊖	—	⊖	+	36
23.	892	♀	27	568	365	"	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	36
24.	890	♀	27	520	330	"	27	—	—	—	—	—	—	⌓	⊖	—	⊖	37



Kurve 1.



Kurve 2.

Tabelle 3.

Ernährung der Meerschweinchen: Hafer + autoklavierte Kuhmilch.

Nr.		Geschlecht	Dauer dieser Ernährung (Tage)	Gewicht der Meerschweinchen: bei Beginn der oben genannten Ernährung	Gewicht der Meerschweinchen: am Ende der oben genannten Ernährung	Wieviel Zentimeter unterhalb des Magens wurde das Darmstück entnommen?	Darmtätigkeit vor Zusatz von Natriumazetat	Darmtätigkeit nach Zusatz von Natriumazetat — Konzentration der Natriumazetatlösung in Prozenten: 0,00082	0,0025	0,0057	0,012	0,021	0,037	0,062	0,1	0,16	0,24	Körpergewichtsabnahme in Prozenten	Röntgenologisch nachweisbare Veränderungen am Skelett?
1.	989	♀	21	300	300[1])	20	+	⌓ T	++	++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	0[1])	[2])
2.	885	♀	21	300	275	28	⊖	⌓	⊖	⊖	+	+	+	++	++	++	+++	9	ja[2])
3.	761	♀	21	290	260	26	⌓	—	—	⌓	⊖	⌓	—	⌓	⊖	⊖	+	10	nein[2])
4.	579	♂	24	350	292	Dünndarm[3])	+	—	—	—	+	++	⌓	++	++	++	++	17	ja
5.	577	♂	25	385	300	„ [3])	—	⌓	⊖	⊖	⌓	+	+	+	+	++	+	22	nein
6.	580	♀	25	385	293	27	—	—	—	—	—	—	—	⌓	⌓	⊖	⊖	24	nein
7.	578	♀	25	320	230	Dünndarm[3])	⊖	—	—	—	—	—	⌓	⌓	⌓	++	—	28	ja
8.	477	♀	25	352	245	12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	31	ja
9.	478	♀	25	395	225	Dünndarm[3])	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	43	ja
10.	480	♀	26	426	236	„ [3])	⌓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	45	ja

[1]) Trächtiges Tier!
[2]) Blutungen im Bereich der Kniegelenke.
[3]) Die Entfernung des Dünndarmstückes vom Magenende nicht gemessen.

ritabilität läßt auch das Ileum der Tiere der Gruppe B erkennen (vgl. Tabelle 2, Nr. 18—24 mit Tabelle 1, Nr. 10—18).

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Dünndarm *jüngerer*, vitamin-C-frei ernährter Tiere, d. h. also solcher, die größtenteils Zeichen eines manifesten Skorbuts darboten, pharmakologisch geprüft: Tabelle 3 läßt deutlich auch in diesen Fällen die Abhängigkeit des Grades der Irritabilität von der prozentualen Gewichtsabnahme der Tiere, die in diesen Versuchen bis zu 45 % des ursprünglichen Körpergewichts betrug, erkennen.

Es mußte nunmehr noch die Frage experimentell geprüft werden, ob die beschriebene auffallend starke *Herabsetzung* der Irritabilität des überlebenden Darmes bei solchen Tieren, die *größere* Einbußen an Körpergewicht infolge der C-freien Ernährung erlitten hatten, eine Folge des *Vitaminentzuges* oder etwa des *chronischen Hungers* wäre, da ja, wie erwähnt, die Nahrungsaufnahme bei vitamin-C-freier Ernährung schließlich außerordentlich vermindert war.

Zur Beantwortung der Frage erhielt zunächst eine Gruppe von Meerschweinchen ausschließlich Leitungswasser *(akuter Hunger*, Tabelle 4).

Diese Ernährung ließ sich jedoch nur sehr kurze Zeit durchführen; am 5.—6. Hungertage starben die Tiere bereits. Deshalb habe ich die pharmakologische Prüfung am 4. Hungertage vorgenommen, nachdem die Körpergewichtsabnahme erst etwa 20 %, höchstens 27 % des anfänglichen Gewichtes erreicht hatte. Ich fand, daß wesentliche Änderungen der Motilität oder Reizbarkeit des überlebenden Darmes gegenüber derjenigen der Gruppe A nicht nachweisbar waren.

Den *chronischen Hungerzustand* und die *stärkeren* Gewichtsabnahmen der C-frei ernährten Tiere von 27 bis etwa 37 % versuchte ich nunmehr dadurch nachzuahmen, daß in einer weiteren Versuchsreihe die den Meerschweinchen zugeführte Nahrung, die aus Hafer und roher Kuhmilch bestand, allmählich immer mehr reduziert wurde; ein genügender Vitamin C-Gehalt der Nahrung wurde dadurch gewährleistet, daß die Tiere täglich 2 ccm frischen Zitronensaft erhielten.

Es gelang auf diese Weise in der Tat, in guter Übereinstimmung mit den Verhältnissen bei C-freier Ernährung Gewichtsabnahmen von 29—35 % zu erzielen (vgl. Tabelle 4).

Bei der pharmakologischen Prüfung zeigte die *Motilität*

Tabelle 4.

Akuter und chronischer Hunger.

	Nr.	Geschlecht	Dauer dieser Ernährung (Tage)	Gewicht der Meerschweinchen am Beginn des Versuchs	Gewicht der Meerschweinchen am Ende des Versuchs	Darmabschnitt	Wieviel Zentimeter unterhalb des Magens (bzw. oberhalb der Ileozökalklappe) wurde das Darmstück entnommen?	Darmtätigkeit vor Zusatz von Natriumazetat	Darmtätigkeit nach Zusatz von Natriumazetat — Konzentration der Natriumazetatlösung in Prozenten: 0,00082	0,0025	0,0057	0,012	0,028	0,053	0,094	0,15	0,23	Körpergewichtsabnahme in Prozenten
I. Akuter Hunger.																		
1.	997	♀	4	420	365	Jejunum	20	+	—	—	++	—	⊖	+++	+	+++	++	14
2.	996	♂	4	340	280	"	20	+	—	—	⊖	+	⌓	++	++	++	++	18
3.	999	♂	4	375	305	"	20	++	⌓	⌓	⊖	+	++	+++	+++	+++	++	19
4.	1000	♂	4	325	265	"	15	+	—	—	—	⊖	—	⌓	⌓	⌓	⌓	19
5.	998	♂	4	375	275	"	20	—	—	—	—	—	—	—	⌓	⌓	⌓	27
6.	997	♀	4	420	365	Ileum	8	—	—	—	⊖	⊖	+	++	++	++	++	14
7.	996	♂	4	340	280	"	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	18
8.	999	♂	4	375	305	"	7	—	—	—	⊖	⌓	+	++	+++	+++	++	19
9.	1000	♂	4	325	265	"	10	⊖	⌓?	—	—	—	⊖	⊖	+	+	+	19
10.	998	♂	4	375	275	"	6	⌓	—	—	+	+	+	+	⊖	⊖	⊖	27
II. Chronischer Hunger.																		
1.	854	♂	23	335	252	Jejunum	22	+	—	+	—	⊖	⊖	⊖	++	++	++	25
2.	853	♂	23	330	235	"	20	—	—	—	⌓	⊖	⊖	⊖	⊖	+	+	29
3.	882	♂	17	405	290	"	10	—	—	—	—	⌓	⌓	⌓	+	+	++	29
4.	57	♂	19	465	310	"	20	⊖	—	—	—	—	—	⌓?	⌓	+	+	34
5.	58	♂	19	340	222	"	22	⊖	—	—	—	—	⌓?	⊖	⊖	+	⊖	35
6.	854	♂	23	335	252	Ileum	10	—	—	—	—	⊖	—	+	+	+	+	25
7.	853	♂	23	330	235	"	13	—	—	—	—	—	—	—	⌓	⌓	⌓	29
8.	882	♂	17	405	290	"	8	+	—	—	—	—	—	⌓	+	+	+	29
9.	57	♂	19	465	310	"	10	⌓	—	—	—	⌓	⌓	⌓	⌓	⌓		34
10.	58	♂	19	340	222	"	17	—	—	—	—	—	—	⌓	⌓	⌓	⌓	35

des überlebenden Darmes bei C-Zufuhr hungernder und C-frei ernährter Tiere keine nennenswerten Unterschiede.

Anders jedoch verhielt es sich mit der *Irritabilität;* diese war bei den chronischen Hungertieren im Vergleich zur Gruppe A (Tabelle 1) zwar auch herabgesetzt, jedoch nicht in dem Maße, wie bei den vitamin-C-frei ernährten Tieren mit starker Gewichtsabnahme. Während z. B. bei 0,012 %iger Natriumazetatlösung das Jejunum und Ileum von 7 C-frei bis zu einer Körpergewichtsabnahme von 27—37 % ernährten Tieren noch keine Erregung erkennen läßt, zeigt das Jejunum von 5 C-reich bis zu einer Körpergewichtsabnahme von 25—35 % ernährten Tieren in 3, das Ileum in 2 Fällen bereits Erregbarkeit.

Es ergibt sich also aus diesen Versuchen, daß die starke Herabsetzung der Reizbarkeit des überlebenden Darmes von Meerschweinchen, die bei C-freier Ernährung starke Gewichtsabnahme erlitten hatten, *nicht lediglich als Folge des Hungers, sondern darüber hinaus als Folge einer Verarmung des Organismus an Vitamin C aufzufassen ist.*

2. Chemische Untersuchungen.

Aus denselben Gründen und in der gleichen Weise, wie in der eingangs erwähnten früheren Arbeit dargelegt worden ist, wurde der gesamte Dünndarm von 4 Tieren der Gruppe A und 5 Tieren der Gruppe B chemisch analysiert. Aus Tabelle 5 geht deutlich hervor, daß irgendwie verwertbare Unterschiede der grobchemischen Zusammensetzung der Darmwand *nicht* gefunden wurden. Dies Ergebnis stützt unsere Annahme, daß die beobachtete Verschiedenheit der Motilität und Reizbarkeit der Tiere von Gruppe A und Gruppe B auf dem Vorhandensein bzw. dem Fehlen von Vitamin C beruhen müsse.

Eine Beobachtung, die ich während der pharmakologischen Untersuchungen am überlebenden Meerschweinchendarm machte, gibt noch Veranlassung zu einigen über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehenden Bemerkungen.

Es fiel auf, daß z. B. Tier Nr. 1, Tabelle 1, auf eine Konzentration von 0,028 %igem Natriumazetat mit maximaler Erregung, auf die nächst höhere gar nicht, auf eine noch höhere wiederum mit starker Erregung reagierte. Ein ähnliches Verhalten des überlebenden Organes beobachtete ich wiederholt, hatte es auch schon früher bei meinen Untersuchungen an Ratten gelegentlich wahrgenommen.

Tabelle 5.

Chemische Analyse der Dünndärme von Meerschweinchen der Gruppe A und B.

	Nr.	Geschlecht	Dauer der betreffenden Ernährung (Tage)	Tiergewicht	Gewicht des Dünndarms	Trockensubstanz	Wassergehalt	Koagulables Eiweiß	Lösliche N-Substanzen	Fett	Asche	Trockensubstanz	Wassergehalt	Fettfreie Trockensubstanz	Wassergehalt, bezogen auf fettfreie Trockensubstanz	Koagulables Eiweiß	Lösliche N-Substanzen	Fett	Asche
				g	g	g	g	N g	N g	g	g	%	%	%	%	N %	N %	%	%
Gruppe A. Hafer + autoklavierte Kuhmilch + Zitronensaft.																			
1.	483	♀	27	360	8,6496	1,6971	6,9525	0,2173	0,0271	0,1605	0,1160	19,62	80,38	17,76	82,24	2,5120	0,3132	1,8560	1,3412
2.	484	♀	27	460	8,4785	1,8530	6,6255	0,1818	0,0327	0,3130	0,0971	21,60	78,40	17,91	82,09	2,1445	0,3858	3,6914	1,1448
3.	485	♀	26	515	13,4171	2,6690	10,7481	—	0,0325	0,2207	0,1755	19,89	80,11	18,24	81,76	—	0,2423	1,6450	1,3083
4.	482	♀	27	342	9,2528	1,9220	7,3308	9,2276	0,0249	0,2092	0,1116	20,77	79,23	18,51	81,49	2,4600	0,2691	2,2605	1,2056
Durchschnittswerte:												20,47	79,53	18,11	81,89	2,3722	0,3026	2,3632	1,2499
Gruppe B. Hafer + autoklavierte Kuhmilch.																			
1.	477	♀	25	245	6,5852	1,3478	5,2374	0,1522	0,0167	0,1199	0,0848	20,47	79,53	18,65	81,35	2,3105	0,2532	1,8200	1,2878
2.	478	♀	25	225	6,2029	1,2034	4,9995	0,1495	0,0158	0,0978	0,0805	19,40	80,60	17,82	82,18	2,4100	0,2545	1,5768	1,2973
3.	480	♀	26	236	5,4560	1,1517	4,3051	0,1404	0,0170	0,0910	0,0720	21,11	78,89	19,28	80,72	2,5730	0,3113	1,8319	1,3196
4.	577	♂	25	307	8,6154	1,6780	6,9374	0,1902	0,0253	0,1148	0,1139	19,47	80,53	18,14	81,86	2,2080	0,2936	1,3320	1,3218
5.	578	♀	25	230	8,9742	1,7645	7,2097	0,1729	0,0267	0,1074	0,1200	19,66	80,34	18,46	81,54	1,9270	0,2974	1,1963	1,3370
Durchschnittswerte:												20,02	79,98	18,47	81,53	2,2857	0,2820	1,5514	1,3127

Zum Verständnis des Folgenden muß eingefügt werden, daß der überlebende Darm des Meerschweinchens auf das als Testreiz dienende Natriumazetat zwar auch mit Zunahme der Häufigkeit der Pendelbewegungen oder ihrer Amplitude (oder mit Zunahme von beiden) reagiert, besonders häufig aber, vor allem in den höheren Konzentrationen, mit starker Tonussteigerung der Längsmuskulatur, und zwar so, daß in der Regel der aufsteigende Schenkel steil aufwärts führt, während der absteigende langsam und in schräger Linie wieder zur Norm abfällt.

Wurde nun zufällig, wie z. B. bei dem erwähnten Tier Nr. 1, Tabelle 1 Natriumazetatlösung der Ringerlösung von neuem zugesetzt, während das Darmstück sich noch in der *Dekreszente* befand, so blieb dieser Reiz völlig unbeantwortet, oder es kam nur zu einer schwachen Reaktion.

Ich untersuchte nunmehr an normal gefütterten Meerschweinchen, ob dieser Beobachtung eine Gesetzmäßigkeit zugrunde lag. Vor allem aber prüfte ich gleichzeitig, ob der Darm im *aufsteigenden* Schenkel, nochmals gereizt, von neuem reagiere, oder ob er — ähnlich dem Herzmuskel — jeden überhaupt wirksamen Reiz mit einmaliger maximaler Kontraktion beantworte (Alles- oder Nichts-Gesetz) und während dieser seine Erregbarkeit überhaupt verliere (refraktäre Phase).

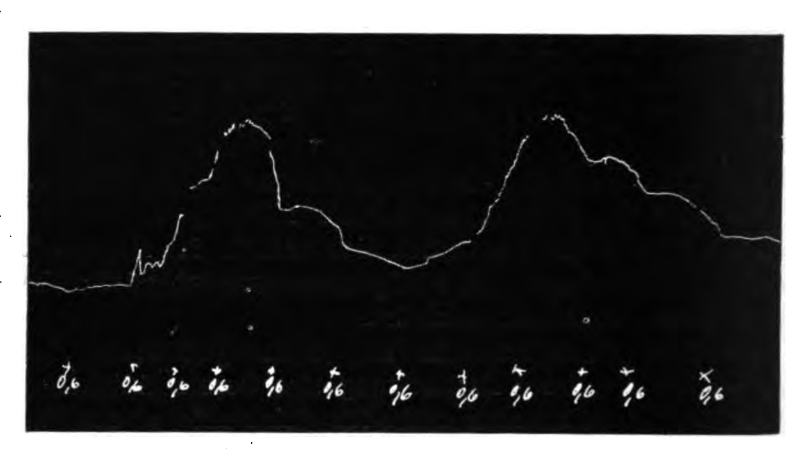
Mit der Frage der refraktären Phase am Darm haben sich *Magnus* (1904) und neuerdings *Baur* experimentell beschäftigt.

Ersterer kam zu dem Ergebnis, daß am plexusfreien Präparat der Ringmuskulatur*) des Katzendünndarms in keinem Falle an irgendeiner Stelle der Kontraktion eine refraktäre Periode nachzuweisen sei (Reizung wurde teils mechanisch, teils mit dem galvanischen Strom vorgenommen). Dagegen fand er an plexushaltigem Längs- und Ringmuskelstreifen bei mechanischer oder galvanischer Reizung, daß „die Reizung während der Dauer einer Kontraktion (Kreszente) und auf der Höhe derselben, in den weitaus meisten Fällen auch während des Beginns der Erschlaffung unwirksam war, *das Objekt sich refraktär verhielt*".

*) Dadurch gewonnen, daß von der Ringmuskulatur die Längsmuskulatur abpräpariert wurde, an der dabei der Auerbachsche Plexus haften bleibt. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß auch die Ringmuskulatur noch nervöse Elemente besitzt: nicht nur vereinzelte Ganglienzellen vom Typ des Auerbachschen Plexus, sondern auch ein ausgedehntes nervöses Synzytium (interstitielle Zellen von *Cayal*). Vgl. *L. W. van Esveld*, Verhandl. der deutschen pharmak. Ges. 1926, S. 62.

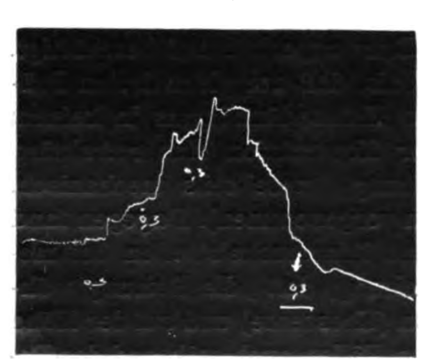


Baur jedoch kommt zu dem Ergebnis, daß „der sich auch in der Kombinationsbewegung der beiden Muskelschichten*) auf Einzelreize refraktär erweisende aufsteigende Schenkel der Längsmuskelbewegung *diese Erscheinung bei Anwendung kurzer, tetanischer Reizstöße nicht zeigt*".



Kurve 3.

Meine eigenen Versuche sprechen ebenfalls dafür, daß es eine refraktäre Periode in der Kreszente nicht gibt. Ich reizte das überlebende, in der *Magnus*schen Versuchsanordnung suspendierte, plexushaltige Darmstück nicht elektrisch, sondern *chemisch* mit m/1 Natriumazetatlösung, von der fortlaufend 0,3 (in einem Versuch 0,6) ccm zu 100 ccm Ringerlösung zugesetzt wurde. Beantwortete das überlebende Organ den chemischen Reiz mit einer Tonussteigerung der Längsmuskulatur, so wurde während der Kreszente nochmals und mehrmals der gleiche chemische Reiz appliziert, mit dem Erfolg, daß fast gesetzmäßig in allen Versuchen der aufsteigende Schenkel bedeutend höher wurde. Dieser Effekt ließ sich in allen Abschnitten der Kreszente erzielen (Kurve 3 und 4).



Kurve 4.

---

*) *Trendelenburg*sche Versuchsanordnung.

Wir folgern aus diesen Versuchen: 1. daß die glatte Muskulatur des überlebenden Dünndarms vom Meerschweinchen bei chemischer Reizung während ihrer Kontraktion ihre Erregbarkeit *nicht* verliert, d. h. also, daß es *im aufsteigenden Schenkel eine refraktäre Phase nicht gibt*; 2. daß ein überhaupt wirksamer chemischer Reiz keine maximale Kontraktion der Längsmuskulatur zur Folge hat, d. h. also, daß zum mindesten die Tonusfunktion der Darmmuskulatur *nicht* dem Alles- oder Nichts-Gesetz untersteht *).

Hiermit sind zwei wichtige physiologische Unterschiede gegenüber der glatten Muskulatur des Herzens festgestellt.

Merkwürdig verhielt sich, wie erwähnt, der *absteigende* Schenkel gegenüber einem von neuem auf das Darmstück einwirkenden chemischen Reiz: derselbe blieb fast gesetzmäßig in der Dekreszente entweder ganz unbeantwortet oder es kam nur zu einer schwachen Reaktion (Kurve 3 und 4); im allgemeinen reagierte der Darm erst wieder nach Erreichung des ursprünglichen Fußpunktes mit Erregung, d. h. also: *im absteigenden Schenkel ist eine refraktäre Phase vorhanden.*

Die geschilderten Vorgänge lassen sich an demselben Darmstück mehrmals hintereinander auslösen, bis schließlich freilich ein Stadium erreicht wird, in dem jeder Reiz unbeantwortet bleibt. Dieser Zustand der Unerregbarkeit beruht möglicherweise auf einer Absättigung der Zellen der Darmwand mit Natrium- und Azetatjonen. Daß die Zellen der Darmwand nicht irreversibel geschädigt sind, geht daraus hervor, daß nach gründlichem, mehrfachem Auswaschen der chemische Reiz wieder in derselben Weise wie zu Beginn des Versuches wirksam wurde.

Zusammenfassung.

1. Aus unseren Versuchen ergibt sich, daß der obere Dünndarmabschnitt *reizempfindlicher* ist als der untere Dünndarmabschnitt.
2. Die *Motilität* des überlebenden Dünndarms von Meerschweinchen, die vitamin-C-frei, nur mit Hafer und autoklavierter Kuhmilch ernährt wurden, ist geringer als diejenige solcher Tiere, die zu gleicher Grundkost Zitronensaft erhielten und frei von Skorbut blieben.

---

*) Für die peristaltische Funktion des Darmes von *Trendelenburg* das Gegenteil behauptet.



Die *Reizbarkeit* des überlebenden Darmes der C-frei ernährten Tiere dagegen ist größer als diejenige der Kontrolltiere, wenn die Körpergewichtsabnahme der vitamin-C-frei ernährten Tiere nicht mehr als etwa 26% beträgt; sinkt sie auf 27—45% herab, so ist die Irritabilität wesentlich geringer als diejenige normaler Tiere. Es läßt sich zeigen, daß diese starke Herabsetzung der Reizbarkeit nicht lediglich als Folge des chronischen Hungers, sondern darüber hinaus als Folge der Verarmung des Organismus an Vitamin C aufzufassen ist.

3. Wird der überlebende Dünndarm von Meerschweinchen *chemisch* gereizt, so wird eine refraktäre Periode im aufsteigenden Schenkel der Kontraktion der Längsmuskulatur vermißt; während der Dekreszente ist der Darm dagegen für neu einwirkende chemische Reize im allgemeinen unempfindlich. Die Tonusfunktion unterliegt in der Kreszente nicht dem Alles- oder Nichts-Gesetz.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Catel*, Jahrb. f. Kinderh. *116*. 1927. 177. — [2]) *Catel* und *v. Gröer*, *Jahrb.* f. Kinderh. *109*. 1925. 149. — [3]) *Magnus*, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. *103*. 1904. 525. — [4]) *Baur*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. *112*. 1926. 205. — [5]) *Abels*, Ergebn. f. inn. Med. u. Kinderh. *26*. 1924. 733. — [6]) *Mouriquand* und *Michel*, ref. Zentralbl. f. Kinderh. *17*. 1925. 111.

VI.

(Aus der mit dem Budapester Stefanie-Kinderspital in Verbindung stehenden Universitäts-Kinderklinik [Direktor: Prof. Dr. *Johann v. Bókay*].)

Die Veränderung der Oberflächenspannung des Blutplasmas im Verlauf des Scharlachs[1]).

Von

Dr. PAUL v. KISS.

Es ist aus den Untersuchungen von *Traube* und Mitarbeiter, weiter *Ehrlich* und *Bechold,* dann *Berczeller* und *Hetényi* bekannt, daß eine Erhöhung der Wirksamkeit von Giften und bakterizid wirkenden Stoffen in der Regel mit einer Verminderung der Oberflächenspannung ihrer Lösungen einhergeht. Anlehnend an diese Erfahrungen untersuchten wir, ob und in welchem Maße die Oberflächenspannung des Blutplasmas im Verlaufe des Scharlachs bei Kindern sich ändert. Die Untersuchung war um so mehr interessant, da vieles dafür spricht, daß im Organismus eben das Serum bzw. das Plasma sowohl die bakteriziden, als die antitoxischen Stoffe mit sich führt. Dann wollten wir auch Antwort auf die Frage bekommen, womit die Veränderungen in der Oberflächenspannung des Plasmas zusammenhängen.

Bevor wir die Oberflächenspannung (O.S.) des Plasmas scharlachkranker Kinder untersuchten, orientierten wir uns darüber, wie sich das Plasma normaler Kinder verhält. Zum Plasma gelangten wir, indem wir 10 ccm Blut in 1½ ccm 5%iger Natriumzitratlösung fließen ließen und das Gemisch zentrifugierten. Die O.S. wurde mittels eines *Traube*schen Stalagmometers ermittelt. Die auf das Wasser bezogene Tropfenzahl unseres Apparates war 18,06.

Die Bestimmungen wurden bei Zimmertemperatur vorgenommen, die Temperaturdifferenz betrug nie mehr als 5°, was aber in bezug auf Verwertbarkeit der gewonnenen Werte ver-

[1]) Vorgetragen in der III. Jahresversammlung der Gesellschaft ungarischer Kinderärzte, am 14. 6. 1927.

nachlässigt werden kann. Die Untersuchung von 8 gesunden Kindern ergab folgende Werte:

Tabelle I.

1.	70,956 dyne cm	5.	71,175 dyne cm
2.	70,007 „ „	6.	71,175 „ „
3.	69,788 „ „	7.	72,051 „ „
4.	70,226 „ „	8.	71,905 „ „

Ermitteln wir den Mittelwert aus diesen Werten, so kann im Kindesalter als normale Blutplasma-O.S. 70,910 dyne cm angegeben werden.

Wir untersuchten aus gleichem Gesichtspunkte das Plasma von 15 scharlachkranken Kindern, bei welchen die Untersuchung allwöchentlich wiederholt wurde. Alter und Geschlecht dieser Kinder ist nachfolgend zusammengestellt:

Tabelle II.

	3—5 Jahre	5—7 Jahre	7—9 Jahre	9—15 Jahre
Knaben	2	2	—	—
Mädchen	3	1	2	5
	5	3	2	5

Das Ergebnis unserer auf die O.S. bezüglichen Untersuchungen zeigt die folgende Tabelle an:

Tabelle III.

Nr.	I.Woche	II.Woche	III.Woche	IV.Woche	V. Woche	VI.Woche	VII Woche
	dyne/cm						
1	69,496	70,372	70,299	70,518	—	—	—
2	69,569	69,642	70,153	70,519	69,861	—	—
3	69,058	71,235	71,248	68,693	—	—	—
4	69,934	70,299	70.299	69,350	—	—	—
5	69,496	68,191	70,883	70,313	69,934	70,313	70,883
6	70,299	67,817	71,686	69,642	69,317	69,934	69,131
7	70,313	67,014	68,839	70 810	69,316	70,313	—
8	70,372	70,007	69,350	70,737	69,934	70,883	68,786
9	69,058	70,372	70,313	70,538	70,313	70,226	70,313
10	68,693	70,226	69,934	70,007	—	—	—
11	69,642	70,737	70,372	70,226	70,518	71,575	—
12	66,503	71.029	70,372	70,956	—	—	—
13	69,861	70,956	71,029	70,591	70,313	—	—
14	70,007	70,788	70,372	70,737	71,467	—	—
15	70,518	68,786	68,620	70,372	—	—	—

Aus diesen 15 Fällen verliefen die Fälle Nr. 1, 2, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14 und 15 ohne Komplikation; es traten demgegen-

über bei 3, 5, 6, 7, 8 verschiedene Komplikationen auf, auf welche wir noch ausführlich zu sprechen kommen werden.

Betrachten wir die Tabelle 3, so zeigt sich, daß die O.S. des Plasmas in keinem einzigen Falle den als normal bezeichneten Durchschnittswert erreicht hat, sondern mehr-weniger vermindert war. Die Verminderung erreicht den Höchstgrad bei Nr. 12, wo sie im Verhältnis zum Durchschnittswert des normalen Kindes nicht weniger als 4,407 dyne cm beträgt, den Mindestgrad bei Nr. 15, wo sie nur 0,392 dyne cm beträgt.

Im Laufe der Krankheit verliert sich diese Verminderung, so daß die O.S. bereits in der zweiten Krankheitswoche zu steigen anfängt. Anders verläuft das Ansteigen der O.S. bei den Fällen mit Komplikationen, deren Krankheitsverlauf wir in der Folge kurz zusammenfassen.

Nr. 3. S. L., Knabe, 4½ Jahre alt. Aufnahme: 24. 2. 1926, typische Skarlatina. Oberflächenspannung: 69,058. 10 ccm Parke-Davis-Serum. 28. 2. Scharlachnekrose. 5. 3. Nekrose verschwunden, Urin rein. O.-S.: 71,235. 26. 3. Temperatur: 38,5°, O.-S.: 68,693. 29. 3. kloßige Stimme, nußgroßer Retropharyngeal-Abszeß, Inzision. Nach einigen Tagen gesund entlassen.

Nr. 5. I. K., Mädchen, 11 Jahre alt. Aufnahme: 1. 2. 1926. Typische Skarlatina, O.-S.: 69,496. 10. 2. Temp.: 39,1°, Gelenke schmerzhaft, geschwollen, O.-S.: 68,191. 5. 3. Temp.: 39,2°. An der rechten Halsseite Drüsen geschwollen, schmerzhaft, an der Herzspitze ausgesprochenes systolisches Geräusch. Im Urin Eiweiß pos., 4%, Zentrifugat: Zylinder, O.-S.: 69,934. 26. 3. fieberfrei, Urin frei, O.-S.: 70,883, geheilt entlassen.

Nr. 6. I. E., Mädchen, 8 Jahre alt. Aufnahme: 2. 2. 1926. Klinisch ausgesprochene Skarlatina. Temp.: 37,9°, O.-S.: 70,299. 10. 2. reichlicher Fluß aus der Vulva, Go.: neg., O.-S.: 67,817. 27. 2. Halsdrüsen geschwollen schmerzhaft. Urin Eiweiß: pos. Im Zentrifugat rote Blutkörperchen, granulierte Zylinder. O.-S.: 69,317. 19. 3. Halsdrüsen rechts fluktuierend. Haut mäßig entzündet. O.-S.: 69,131. Bei der Inzision reichlich Eiter. 2. 4. geheilt entlassen.

Nr. 7. A. B., Mädchen, 10 Jahre alt. Aufnahme: 28. 1. 1926. Klinisch ausgesprochene Skarlatina. O.-S.: 70,313. 7. 2. Nasenöffnungen schorfig, schmerzhaft, O.-S.: 67,014. 9. 2. rechts das obere und untere Augenlid geschwollen. Rechts ethmoidale Druckempfindlichkeit, O.-S.: 68,839. 1. 3. rechtes Lid noch wenig geschwollen. O.-S.: 69,316. 9. 3. fieberfrei, O.-S.: 70,313. 14. 3. geheilt entlassen.

Nr. 8. M. B., Mädchen, 8 Jahre alt. Aufnahme: 31. 1. 1926 Klinisch ausgesprochene Skarlatina, O.-S.: 70,372. 5. 2. Halsdrüsen links geschwollen und empfindlich. O.-S.: 69,350. 12. 2. erscheint im Urin Eiweiß, im Zentrifugat rote Blutkörperchen, vereinzelt Zylinder. 9. 3. erscheint im Urin, welcher mindestens schon eiweißfrei gewesen ist, neuerdings Albumen. Im Zentrifugat rote Blutkörperchen. O.-S.: 68,786. 13. 3. entlassen.

Betrachten wir diese Fälle mit Komplikationen, so sehen wir, daß die Verminderung der O.S. in vielen Fällen vor der Komplikation auftritt bzw. die O.S. nicht die Gleichmäßigkeit

der Erhöhung zeigt, die zu sehen wir bei der Heilung komplikationsloser Fälle gewöhnt waren. Obwohl ein endgültiges Resultat aus diesen paar Fällen abzuleiten voreilig wäre, so kann dennoch festgestellt werden, daß das Auftreten von Komplikationen in vielen Fällen von der Verminderung der O.S. begleitet ist und die Erhöhung zu normalen Werten nur nach dem Abklingen derselben ihren Anfang nimmt.

Nach diesen Beobachtungen suchten wir eine Erklärung für die oben geschilderte Verminderung der O.S. zu finden. Diesbezüglich stellten wir mehrere Versuche an. Wir wissen, hauptsächlich aus den Untersuchungen von *Behrendt* und *Botazzi*, daß die Erniedrigung der O.S. der Milch dem Wasser gegenüber in erster Linie durch das Eiweiß verursacht wird. Auf diesen Erkenntnissen fußend, untersuchten wir, wie weit die oben beschriebene Erniedrigung der O.S. des Scharlachplasmas mit der Änderung der Eiweißfraktionen in Zusammenhang zu bringen wäre. Wir bestimmten, von dieser Betrachtung ausgehend, bei denselben 15 Scharlachkranken — und allwöchentlich — den Fibrinogengehalt im Plasma, das Gesamteiweiß im Serum und die Änderung des Plasma R. N. während des Krankheitsverlaufs. Das Fibrinogen wurde mittels des *Gerlóczy*schen Verfahrens bestimmt, nachdem diese Methode uns auch über die quantitativen Verhältnisse eine Aufklärung zuließ. Bei der Ausführung der Bestimmungen hielten wir uns genau an die Originalvorschriften *Gerlóczys*. Das Gesamteiweiß wurde im Pulfrichschen Refraktometer, der R.N.-Wert mit dem Mikro-Kjeldahl-Verfahren bestimmt. Unsere Ergebnisse waren die folgenden:

Tabelle IV.

Fibrinogen.

Nr.	I. Woche	II. Woche	III. Woche	IV. Woche	V. Woche	VI. Woche	VII. Woche
	Epr. pos.						
1	5	0	2	0	—	—	—
2	6	3	0	3	1	—	—
3	6	3	0	5	—	—	—
4	5	3	1	0	2	—	—
5	4	6	6	3	4	6	2
6	4	6	6	6	6	6	6
7	6	6	5	6	5	1	—
8	6	5	4	4	3	1	6
9	6	1	2	4	2	2	2
10	6	3	3	3	—	—	—
11	1	0	0	2	1	0	—
12	5	3	0	2	—	—	—
13	6	4	3	2	2	—	—
14	4	4	3	2	2	—	=
15	—	—	3	3	—	—	—

Tabelle V.

Gesamteiweiß im Serum und R.N.

Nr.	I. Woche	II. Woche	III. Woche	IV. Woche	V. Woche	VI. Woche	VII. Woche
1	7,85 %	8,30 %	8,60 %	9,14 %	—	—	—
	23,3 mg-%	15,5 mg-%	10.0 mg-%	14,4 mg-%	—	—	—
2	7,76 %	7,85 %	8,77 %	8,19 %	8,34 %	—	—
	13,5 mg-%	13,2 mg-%	14,7 mg-%	19,8 mg-%	18,12 mg-%	—	—
3	6,34 %	7,81 %	7,42 %	7,76 %	—	—	—
	9.90 mg-%	8,8 mg-%	10,0 mg-%	16,21 mg-%	—	—	—
4	7,85 %	7,74 %	9,44 %	8,53 %	7,76 %	—	—
	10,6 mg-%	11,0 mg-%	10,1 mg-%	15,03 mg-%	14,44 mg-%	—	—
5	8,19 %	7,53 %	8,71 %	7,85 %	8,17 %	8,71 %	8,78 %
	11,0 mg-%	13,2 mg-%	57,4 mg-%	31,5 mg-%	28,0 mg-%	21,0 mg-%	14,0 mg-%
6	7,20 %	8,39 %	8,49 %	7.53 %	8,88 %	9,18 %	9,01 %
	2,2 mg-%	10,3 mg-%	22,6 mg-%	20,9 mg-%	15,5 mg-%	15,5 mg %	16,0 mg-%
7	7.20 %	7,46 %	7,35 %	8,15 %	9,35 %	9,29 %	—
	6,0 mg-%	3,0 mg-%	12,0 mg-%	15,0 mg-%	10,0 mg-%	12,0 mg-%	—
8	7,74 %	8,35 %	8,28 %	8,49 %	9,14 %	8,84 %	—
	17,8 mg-%	10,4 mg-%	10,0 mg-%	16,5 mg-%	18,6 mg-%	12,0 mg-%	10,8 mg-%
9	7,63 %	7,16 %	8,06 %	8,39 %	7,93 %	8,82 %	8,99 %
	—	11,0 mg-%	9,0 mg-%	4,0 mg-%	15,0 mg-%	12,5 mg-%	8,1 mg-%
10	8,49 %	8,21 %	8,64 %	8,78 %	—	—	—
	17,0 mg-%	16,0 mg-%	13,0 mg %	12,3 mg-%	—	—	—
11	8.06 %	8,19 %	8,24 %	9,7 %	8,06 %	8,56 %	—
	15,0 mg-%	14,0 mg-%	14.0 mg-%	10,0 mg-%	12,7 mg-%	8,4 mg-%	—
12	7,53 %	8,77 %	8,86 %	9,05 %	—	—	—
	18,0 mg-%	13,0 mg-%	17,0 mg-%	17,0 mg-%	—	—	—
13	7,63 %	8,6 %	8,64 %	8,58 %	8,71 %	—	—
	11,7 mg-%	23,5 mg-%	8,4 mg-%	8,58 mg-%	—	—	—
14	8,10 %	7,58 %	8,15 %	8,71 %	7,85 %	—	—
15	7,91 %	8,49 %	9,65 %	9,44 %	—	—	—

Vergleichen wir die Werte der Tabelle 4 und 5 mit denen der Tabelle 3, so sehen wir, daß sich Erniedrigung der O.S. und Erhöhung des Fibrinogengehaltes gleichzeitig melden und ebenso wie eine jede Komplikation empfindlichsterweise von einer Erhöhung der Fibrinogenwerte begleitet wird (*Tüdös-Kiss*), sinkt auch bei Eintritt derselben in einem großen Prozentsatz der Fälle die O.S. im Plasma. Wie in den komplikationsfreien Fällen die O.S. des Plasmas langsam die normalen Werte erreicht, ebenso verschwindet auch in diesen Fällen beim Fortschritt der Heilung die erhöhte Fibrinogenmenge aus dem Plasma.

Die Verfolgung der Gesamteiweißwerte im Serum lieferte uns nicht ganz so eindeutige Ergebnisse. Wir wiesen in früheren Untersuchungen nach, daß die Erhöhung der Gesamteiweißwerte im Serum im überwiegend großen Prozentsatz der Fälle im Verlaufe der Scharlachheilung 1—2% erreichen kann, so daß in vereinzelten Fällen in den letzten Wochen der Rekonvaleszenz sogar die Normalwerte überschritten werden können. Diese unsere Ergebnisse scheinen durch unsere jetzigen Unter-

suchungen bestärkt zu werden. In den Fällen mit Komplikationen weicht — bei Eintritt derselben — diese oben besprochene Erhöhung einer wiederholten Erniedrigung; hier konnten wir also zwischen O.S. des Plasmas und Gesamteiweiß einen gewissen Parallelismus konstatieren. Aber daß hier der Zusammenhang nicht etwas absolut Gesetzmäßiges darstellt, zeigen die Fälle (3, 6, 8, 14, 15), wo die O.S. des Plasmas und Gesamteiweißwerte des Serums ein gegensätzliches Verhalten aufweisen.

Bei der Untersuchung der R.N.-Werte fanden wir dieselben bei 12 aus 13 Fällen im Anfangsstadium der Krankheit — wo wir also auch die Erniedrigung der O.S. konstatierten — erniedrigt. Dieser erniedrigte R.N.-Wert wies im Verlaufe der Krankheit, abgesehen von 2 mit Nephritis komplizierten Fällen, keine eindeutige Änderung auf. In 8 Fällen war eine Erniedrigung, in 5 Fällen eine Erhöhung zu verzeichnen, immer mit dem Anfangswert verglichen. In den 2 Fällen mit Nephritis sank in der zweiten Woche erneut die O.S., gleichzeitig wies der R.N.-Wert dem Anfangswert gegenüber eine starke Erhöhung auf, die bei dem Fall 5 das Fünffache, bei Fall 6 das Zehnfache der Ausgangswerte erreichte. Unsere Aussage muß also dahin lauten, daß zwischen O.S. des Plasmas und R.N. weiterhin zwischen O.S. des Plasmas und Änderung der Serum-Gesamteiweißwerte kein strenger Zusammenhang nachweisbar ist.

Zusammenfassung.

1. Im Kindesalter nimmt in der ersten Woche der Skarlatina die O.S. des Serums mehr-minder ab. 2. In Fällen komplikationsloser Heilung schwindet diese Verminderung der O.S. allmählich schon in der zweiten Woche, und im großen Prozentsatz der Fälle wird der Normalwert bei vollständiger Heilung erreicht. 3. Beim Eintritt einer Komplikation, manchmal schon vor dem Eintritt derselben, ist eine neue Senkung der O.S. des Plasmas zu beobachten. 4. Die Abnahme der O.S. meldet sich gleichzeitig mit der Erhöhung der Fibrinogenwerte.

Literatur.

Traube, Pflügers Arch. 153. 255. Biochem. Ztschr. 42. 470. — *Ehrlich-Bechold*, Ztschr. f. phys. Chem. 47. 73. — *Bereczeller:* Magy. orv. Arch. 1914. 214. — *Bereczeller-Hetényi*, Magy. orv. Arch. 1916. 195. — *Behrendt*, Ztschr. f. Kinderh. 33. 209. — *Tüdös-Kiß*, O. H. 1926. 38.

VII.

Zur Klinik des sogenannten Exanthema subitum.

Von

A. P. BRAUNSTEIN,

Oberarzt der Universitätskinderklinik zu Charkow.

Exanthema subitum ist eine noch wenig bekannte und noch nicht genau untersuchte Erkrankung der kleinen Kinder im Alter bis zu 2 Jahren. Diese Erkrankung ist von einem Ausschlag begleitet, der nach seinen morphologischen Eigenschaften, Lokalisation und den einhergehenden Symptomen sich von den üblichen, uns gut bekannten akuten Exanthemen stark unterscheidet. Mitteilungen über diese Krankheit finden wir hauptsächlich in der amerikanischen Literatur der letzten 2 bis 3 Jahre; einzelne Fälle beobachtete man auch in Österreich, Ungarn und der Schweiz. In Deutschland erschien die erste Mitteilung 1926 (*Mittlstädt*). In der russischen Literatur ist diese Erkrankung, soviel mir bekannt, noch nicht beschrieben.

Einige Hinweise finden sich übrigens schon in der „Semiotik und Diagnostik der Kinderkrankheiten" von *N. Filatoff.* Er schreibt: „Eine Ähnlichkeit mit leichten Masern oder epidemischer Rubeola zeigen manchmal die nicht infektiösen und nicht ansteckenden Röteln. Die Ätiologie dieser Röteln ist nicht ganz klar. Man rechnet hierzu die aus rötlichen, rundlichen, linsen- bis nagelgroßen Flecken bestehenden und bei Druck verschwindenden Ausschläge verschiedenen Ursprungs; öfters begleiten solche Ausschläge verschiedene Fieberkrankheiten, besonders bei kleinen Kindern. Von Röteln und Masern unterscheiden sie sich dadurch, daß das Fieber einen ganz selbständigen Charakter zeigt, während der Ausschlag nur ein gelegentliches, rasch vorübergehendes Phänomen darstellt."

Jedenfalls können durch die anatomisch-physiologischen Besonderheiten der Haut im frühen Kindesalter und vermehrter Erregbarkeit des Nervensystems zahlreiche Erytheme verursacht werden, die größere diagnostische Schwierigkeiten schaffen können als Masern, Scharlach oder Röteln.

33 Fälle dieser Krankheit wurden unter dem Namen Roseola infantil. zuerst vom amerikanischen Arzt *S. Sagorsky* (St. Louis) 1910—1913 beschrieben. 1921 haben *Veeder* und *Hempelmann*, indem sie weitere 20 solche Fälle mitteilten, *Sagorskys* Roseola infantil. in Exanthema subitum umbenannt — eine Bezeichnung, welche recht trefflich zwei Besonderheiten dieser Krankheit definiert, nämlich 1. das plötzliche und unerwartete Auftreten und 2. das rasche Verschwinden des Ausschlages. Im selben Jahre erschienen Mitteilungen auch anderer amerikanischer und japanischer Autoren (*Wescott, Levy, Greenthal, Fischer, Ruh* und *Garvin* und Dr. *Kozu* aus Japan). In Europa wurden die ersten Fälle 1923 von *v. Bókay* (Budapest) beobachtet. 2 Jahre später konnte er, während des Kongresses der ungarischen Pädiater, schon von 11 solcher Fälle berichten. In der 1923 unter dem Titel „Exanthema crit. seu kritisches Dreitagsfieberexanthem" erschienenen Arbeit berichtet *Glanzmann* über 17 von ihm beobachtete Fälle. Aus dem Jahre 1925 haben wir Mitteilungen von *Kaschiro Skeda* (Japan) — 70 Fälle von 1914—1923 — und *Alfredo Gismondi* (Italien). In Analogie zu der „vierten" und „fünften" Krankheit (*Dukes-Filatoff* und Exanthema infect.) beschreibt *Gismondi* einen Fall dieser Krankheit unter dem Namen der „sechsten Krankheit" („Sesta chalattia").

Nach Befunden aller genannten Autoren beginnt die Krankheit ganz plötzlich: die Temperatur steigt rasch bis auf etwa 40°, behält die gleiche Höhe etwa 3 Tage lang und fällt im Laufe des vierten Tages meist kritisch, doch ohne Schweiß, ab. Es sind auch Fälle von nur 2tägiger, aber auch 4—6tägiger Dauer des Fiebers beobachtet worden. So z. B. beobachtete *Bókay* das kritische Absinken der Temperatur in 8 von 11 seiner Fälle.

Die Temperaturkurve zeigt entweder den Charakter der Febris continua, oder am häufigsten ergibt sie mehr oder weniger stark ausgeprägte Morgenremissionen. Nur sehr selten beobachtet man statt der Krise eine zweiphasige Entfieberung, so daß dem ersten Absinken ein kleines Ansteigen des Fiebers folgt; ausnahmsweise beobachtete man die Krise schon am dritten Tage; in anderen Fällen zieht sie sich bis auf 5, 6 Tage hin.

Trotz der hohen Temperatur verändert sich das Allgemeinbefinden sehr wenig; in leichten Fällen sind die Kinder nur etwas aufgeregt und weinerlich; in schwereren sind sie unruhig, schlafen schlecht, jammern und weinen, greifen fort-

während nach dem Köpfchen (scheinbar starke Schmerzen). Während der Krankheit, manchmal auch einige Wochen nach der Rekonvaleszenz, fehlt der Appetit vollständig (*Salomon*). In einigen Fällen beobachtete man nervöse Erscheinungen, die manchmal an das Krankheitsbild der serösen Meningitis mit beträchtlicher Vorwölbung der Fontanelle erinnern können. Während des Fieberstadiums tritt manchmal geringe Konjunktivitis, sowie Schnupfen mit beträchtlicher Sekretion auf (*Levy, Glanzmann*); jedoch andere Autoren konnten diese Beobachtung nicht bestätigen. Häufig kommen Angina und Rötung der hinteren Rachenwand vor. Belag auf den Tonsillen und Koplik-Filatoffsche Flecken fehlen. Es fehlt auch der Husten; bisweilen bemerkt man ein leichtes Räuspern und pharyngealen Stridor. Bronchitiden kommen selten, Lungenkomplikationen gar nicht vor. Die Befunde verschiedener Autoren über Vergrößerung der lymphatischen Drüsen gehen weit auseinander. Während *Levy* und *Heimann* eine Vergrößerung wie bei der Rubeola beobachteten, fanden andere Autoren (*v. Bókay* und *Glanzmann*) dieses nicht. In einigen Fällen, besonders bei Säuglingen, tritt während des Fiebers ein dünner, grünlicher Stuhl auf, öfters auch Erbrechen (3—7mal) von hellgelber oder grüner Farbe und fauligem Geruch. Diese Verdauungsstörungen dauern trotz der knappen Teediät die ganze Fieberperiode und verschwinden nach der Krise.

Sehr ausgeprägte Eigentümlichkeiten stellt das Eruptionsstadium dar. Während bei Masern das Auftreten des Exanthems mit der Temperatursteigerung und Verschlimmerung des Allgemeinbefindens einhergeht, sehen wir bei Exanthema subitum das umgekehrte Verhalten: die Temperatur sinkt meist kritisch, und nach einigen Stunden (spätestens 12) tritt ein masernähnlicher Ausschlag auf. Gerade durch diese zeitlichen Verhältnisse hat *Glanzmann* eine Bezeichnung der Krankheit als Exanthema criticum vorgeschlagen. Es gibt Fälle, wo vereinzelte rote Fleckchen am Rücken, an der Bauchhaut, manchmal auch an der Stirn und den Schläfen schon am dritten Tage kurz vor der Krise erscheinen. Anfangs besteht der Ausschlag aus Roseolen 2—5 mm im Diameter, die später in einzelne, durch dazwischenliegende blasse, intakte Hautpartien getrennte Flecken mit gezackten Rändern zusammenfließen; in diesem Falle kann der Ausschlag mit dem Masernexanthem verwechselt werden, besonders wenn er eine intensivere Färbung annimmt. Gewöhnlich hat der Ausschlag blaßrote Farbe und verschwindet beim

Druck. An einigen Stellen können die Flecke einen leicht papulösen Charakter annehmen und erinnern dann an Urtikaria. Im weiteren Verlaufe nimmt der Ausschlag am Rücken ein diffuses scharlachähnliches Aussehen an, welches Anlaß zur Verwechslung mit Scharlach geben kann; aber auch in diesem Falle kann man bei sorgfältiger Untersuchung einige blaßweiße Stellen mit gezackten Rändern, wie bei konfluierenden Masern, herausfinden.

Der Ausschlag, in Form blaßroter Fleckchen, beginnt gewöhnlich am Rücken und breitet sich von da aus rasch (binnen 12 Stunden) über den Bauch, Brust, Hals und Nacken aus. Häufig findet man ihn auch auf den behaarten Teilen des Kopfes und auf den Schläfen; im Gesicht ist er gewöhnlich sehr gering und beschränkt sich oft nur auf beide Seiten der Nasenflügel (*Glanzmann*). Öfters bemerkt man ihn bloß auf dem Rumpfe. Nicht immer befindet sich der Ausschlag im Zustand gleichartiger Entwicklung auf dem ganzen Körper. Zuweilen tritt er schubweise hervor: während die Flecken am Rumpfe verblassen, erscheinen auf den oberen und unteren Extremitäten neue frische Flecken. Selten findet sich der Ausschlag an den Streckseiten der Glieder. Koplik-Filatoffsche Flecken fehlen. Nach 24—48 Stunden verschwindet der Ausschlag ohne nachfolgende Pigmentation und Abschuppung der Epidermis. Einzelne Flecken erreichen manchmal eine Größe von 1 bis 1½ cm, manchmal bestehen sie aus kleinen roten Pünktchen von 2—3 mm Durchmesser.

Die wichtige Bedeutung der klinischen Hämatologie zur Differenzierung der einzelnen Infektionsexantheme hat sich auch in den Fällen des Exanthema subitum bewährt. Trotz des gutartigen Charakters und raschen Verlaufes der Krankheit haben *Veeder* und *Hempelmann* eine so starke und charakteristische Blutveränderung festgestellt, daß sie auf Grund dessen in der Fieberperiode das Auftreten des Ausschlages voraussagen und eine günstige Prognose stellen konnten.

Die Blutuntersuchung ergibt immer eine ausgesprochene Leukopenie (bis 3200) und relative Lymphozytose resp. Mononukleose (70—90%). Bemerkenswert ist auch neben der Leukopenie die Verminderung der Polynukleären von 20% auf 2% und häufige stabkernige Form der letzteren. Stark vermindern sich die Eosinophilen und Basophilen; manchmal kommen einzelne junge Myelozyten vor. Man findet auch Türksche Zellen, aber immer in geringerer Anzahl wie bei Röteln. Die Verminde-

rung der polynukleären Leukozyten und Vermehrung der Mononukleären fällt mit der Temperatursenkung und dem Auftreten des Ausschlages zusammen. In der Regel kommt das Blutbild 7—9 Tage nachher zur Norm zurück.

An den inneren Organen bemerkt man keine Veränderungen. Die Milz ist nicht geschwollen, Urin normal, Diazoreaktion negativ. Irgendwelche Komplikationen kommen in der Regel nicht vor. Nur *Levy* beobachtete in einem Falle eine eitrige Halsdrüsenentzündung und *Glanzmann* in zwei Fällen Otit. med. suppurativa.

Exanthema subitum ist eine sehr gutartige Erkrankung, und trotz des stürmischen Anfangs und der hohen Temperatur läßt sich immer eine günstige Prognose stellen.

Die Ätiologie ist noch nicht bekannt. Ohne Zweifel zeigen Säuglinge und kleine Kinder eine starke Disposition zu dieser Krankheit. *Veeder* und *Hempelmann* beobachteten sie am häufigsten im Alter von 8—30 Monaten, *Glanzmann* bei Kindern vor 6 Monaten. Der jüngste Patient war 2 Monate alt. Nach 2 bis 3 Jahren kommt die Krankheit selten vor; *Veeder* und *Hempelmann* beschreiben einen Fall bei einem 10jährigen Kinde, *Berde* bei einem 8jährigen und *Sagorsky* bei einem 14jährigen. Jedenfalls war die Mehrzahl der Kranken im Alter von 9—10 Monaten. Knaben erkranken häufiger als Mädchen (nach *Glanzmann* finden sich unter 50 Fällen 31 Knaben und 19 Mädchen). Für die Kontagiosität der Krankheit haben wir bisher keine Beweise. In der Regel erkrankt das jüngste Kind in der Familie; alle anderen bleiben gesund. Ebenso habe ich in meinen 5 Fällen niemals eine Übertragung der Krankheit gesehen.

Wir können annehmen, daß die Krankheit eine dauernde Immunität hinterläßt, da eine zweimalige Erkrankung bisher nicht beobachtet wurde; das überstandene Exanthema subitum schützt nicht vor Masern noch vor Scharlach. Im Gegenteil, *Glanzmann* beobachtete Exanthema subitum bei Kindern, die Masern schon durchgemacht hatten. Er und *Leiner* weisen darauf hin, daß die in der Literatur beschriebenen Fälle über eine zweimalige Masernerkrankung, ihrer Meinung nach, nichts anderes waren als Exanthema subitum im Säuglingsalter und Masern im späteren.

Die Diagnose im Stadium des Fiebers ist sehr schwierig. Bleibt die Ursache der Temperatursteigerung unaufgeklärt, und kann man Pneumonia centralis und Pyelocystitis mit Sicherheit



ausschließen, müssen wir immer die Möglichkeit der Exanthema subitum im Auge behalten.

Sehr wichtig ist die Differentialdiagnose von akuten Exanthemen, wie Scharlach, Masern und Röteln.

Bei starker Verbreitung kann man den Ausschlag sehr leicht für Scharlach halten; doch spricht gegen diese Annahme das Fehlen der skarlatinösen Angina, der Himbeerzunge und der Halsdrüsenschwellung; außerdem erscheint der Ausschlag erst am vierten Tage und fällt mit der Temperatursenkung zusammen. In zweifelhaften Fällen ist das Blutbild maßgebend. Bei Scharlach ergibt die Blutuntersuchung ausgesprochene Leukozytose, Polynukleose und Eosinophilie; bei Exanthem subitum Leukopenie, Verschwinden der Polynukleären und starke Lymphozytose. Gegen Scharlach spricht auch das Fehlen der Komplikationen und der Abschuppung.

Am häufigsten verwechselt man diese Krankheit mit Masern, besonders in Fällen mit stark ausgesprochenem Ausschlag. Dann kann man das Fieberstadium für das Prodromalstadium der Masern halten; doch fehlen die für Masern charakteristischen Exantheme, Koplik-Filatoffsche Flecken und Husten. Ferner fällt bei Masern der Ausschlag immer mit Ansteigen, bei Exanthema subitum mit Absinken der Temperatur zusammen. Bei Masern beginnt der Ausschlag am Kopfe (Gesicht, Ohrengebiet), bei Exanthema subitum umgekehrt — am meisten ist der Rumpf betroffen, das Gesicht bleibt fast ganz frei. Gegen Masern spricht auch die Tatsache, daß die Geschwister des Erkrankten nicht angesteckt werden. Das Blutbild ergibt eine Leukopenie wie bei Masern. Doch bei genauer Untersuchung können wir immer diese beiden Krankheiten differenzieren, da man bei Masern die Verminderung nicht nur der Polynukleären-, sondern auch der Lymphozytenzahl bemerken kann, so daß die Neutrophilen die überwiegende Mehrzahl im Blutbild darstellen.

Sehr wichtig ist es, Exanthema subitum von Röteln zu unterscheiden. (*Levy* betrachtet sie als atypische Form der Rubeola.) Gegen Röteln spricht die Tatsache, daß bei Exanthema subitum vor Ausbruch des Ausschlages ein hohes, 3 Tage lang dauerndes Fieber beobachtet wird, während bei Röteln die Temperatur nur sehr gering und auf kurze Zeit steigt.

Wie bei Masern beginnt der Ausschlag bei Röteln vom Gesicht (Nase, Ohren) und breitet sich dann über Rumpf und Extremitäten aus, während bei Exanthema subitum derselbe zuerst am Rücken erscheint und das Gesicht fast ganz verschont.

Außerdem fehlt bei Exanthema subitum die charakteristische Schwellung der peripherischen Lymphdrüsen, besonders der okzipitalen.

Das Blut zeigt bei Exanthema subitum ein ganz anderes Bild als bei Röteln. Besonders auffallend ist das Fehlen der so reichlich bei Röteln vorkommenden (5—30%) Plasmazellen. Am häufigsten, wie schon gesagt, kommt für Exanthema subitum das Alter von 2—18 Monaten in Betracht, für Röteln das von 3 bis 12 Jahren. Die Röteln sind ansteckend, wenn auch in geringerem Grade wie Masern und zeigen eine charakteristische Inkubationsperiode von 14—20 Tagen; das alles trifft man bei Exanthema subitum nicht an.

Auf weitere Ausführungen über die Differentialdiagnose anderer Exantheme, wie die vierte Krankheit *Dukes-Filatoff*, Erythema inf., Erythema multipl. exusud., Erythema infect. toxic., werde ich hier nicht eingehen, da sie alle ihrem klinischen Bilde und Verlaufe nach leicht von Exanthema subitum zu unterscheiden sind, und gehe nun zu den von mir beobachteten Fällen über.

Meine Beobachtungen umfassen 5 Fälle — 3 Knaben und 2 Mädchen im Alter von 7 Monaten bis 1 Jahr 7 Monaten.

Fall 1. J. R. Mädchen, 1 Jahr 7 Mon. alt; guter Ernährungszustand und Turgor. Erkrankte 15. 3. 1927. Temp. 39,5°. Innere Organe unverändert; Stuhl normal; weder Schnupfen noch Husten; im Rachen geringe Rötung. Allgemeinbefinden gestört; das Kind ist weinerlich und launenhaft, schläft unruhig. Die Temperatur hielt sich mit geringen Morgenremissionen auf gleicher Höhe bis zum 18. 3; dann kritisches Absinken, ohne Schweiß, auf 36,7 ° und Ausbruch des blaßroten, masernähnlichen, mehr fleckigen als papulösen Ausschlages. Der Ausschlag erschien zuerst am Rücken und breitete sich über Stirn und nur in geringem Grade über die Extremitäten aus; kein Juckreiz. *Koplik-Filatoff*sche Flecken, Schwellung der Lymphdrüsen, Konjunktivitis fehlten. 2 Tage später verschwand der Ausschlag, ohne Pigmentation oder Abschuppung der Epidermis zu hinterlassen. Keine Komplikationen, rasche Rekonvaleszenz. Das Blut konnte in diesem Falle nicht untersucht werden.

Fall 2. R. Sch. Knabe, 7 Monate alt; Brustnahrung, guter Ernährungszustand. Erkrankte 6. 4. 1927. Temp. 38,2°, geringe Angina. Innere Organe ohne Veränderung. Allgemeinbefinden scheinbar schlecht: das Kind ist unruhig, weint, schläft schlecht. Hohe Temperatur, fast ohne Remissionen bis zum 9. 4. Dann Abfall zur Norm, ohne Schweiß und Auftreten des masernähnlichen, nicht juckenden Ausschlages an Rücken, Stirn und in geringem Grade auch auf Bauch und Extremitäten. Weder *Koplik-Filatoff*sche Flecken, noch Konjunktivitis, Schnupfen, Schwellung der Lymphdrüsen. 2 Tage nachher Verschwinden des Exanthems, keine Pigmentation oder Abschuppung. Das Blut war dreimal untersucht worden. Das erstemal am 10. 4. in der Eruptionsperiode, ergab sich folgendes Bild: Leukozyten 6800, Neutrophile 15% (segment-

kernige 10%, stabkernige 3%), Eosinophile 2%, junge Formen 2%, Lymphozyten 75%, Mononukleäre 4%. Das zweitemal, am 15. 4., 9 Tage nach Beginn der Erkrankung, als das Kind ganz gesund war, ergab sich folgendes Bild: Leukozyten 10 800, Neutrophile 24% (segmentkernige 19%, stabkernige 4%), Eosinophile 3%, junge Formen 1%, Lymphozyten 67%, Mononukleäre 6%. Das drittemal, am 3. 5., 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung, ergab sich folgendes: Leukozyten 9 100, Neutrophile 35% (segmentkernige 31%, stabkernige 4%), Eosinophile 2%, junge Formen 0%, Lymphozyten 58%, Mononukleäre 5%.

Fall 3. J. L. Knabe, 7 Monate; Brustnahrung, guter Ernährungszustand. Erkrankte 14. 5. 1927. Temp. 37,9°, geringe Angina. Innere Organe ohne Veränderung; das Kind ist unruhig, weinerlich, schläft schlecht. Die Temperatur hielt sich mit Morgenremissionen 4½ Tage bis zum 19. 5.; dann kritisches Absinken auf 36,0° und Auftreten des masernähnlichen, nicht juckenden Ausschlages an Rumpf, Stirn, behaarten Teilen des Kopfes und in geringem Grade im Gesicht am Nasenflügel. Nach 2 Tagen Verschwinden des Ausschlages und rasche Genesung. Schnupfen, *Koplik-Filatoff*sche Flecken, Schwellung der lymphatischen Drüsen fehlten. Keine Abschuppung. Die Blutuntersuchung am 19. 5., am Tage des Ausbruches des Ausschlages, ergab: Leukozyten 6000, Neutrophile 16% (segmentkernige 13%, stabkernige 3%), Eosinophile 2%, Lymphozyten 74%, Mononukleäre 8%.

Fall 4. J. T. Mädchen, 11 Monate Brustnahrung, befriedigender Ernährungszustand und Turgor; Stridor congenitus. Erkrankte 27. 4. 1927. Temp. 37,8°. Geringe Angina. Innere Organe ohne Veränderung. Stuhl normal. Temperatur mit kleinen Morgenremissionen hielt sich 3 Tage auf gleicher Höhe. 30. 4. Kritisches Absinken zur Norm, ohne Schweiß, gleichzeitig masernähnliches Exanthem an Rücken, Stirn, weniger an Brust, Bauch und Gliedern. Lymphdrüsen nicht geschwollen. Koplik-Filatoffsche Flecken fehlen. Nach 2 Tagen Verschwinden des Exanthems, ohne Pigmentation und Abschuppung. 2. 5. Blutuntersuchung: Leukozyten 6400, Neutrophile 15% (segmentkernige 10%, stabkernige 5%), Eosinophile 3%, Lymphozyten 78%, Mononukleäre 7%.

Fall 5. A. K. Knabe, 1 Jahr 7 Monate; guter Ernährungszustand und Turgor. Erkrankte 2. 5. 1927. Temp. 38,5°; geringe Angina, Allgemeinbefinden leicht gestört, unruhig, aufgeregt, schlechter Schlaf. Innere Organe unverändert. Erhöhte Temperatur mit Morgenremissionen 3½ Tage lang bis zum 5. 5. Krise ohne Schweiß. Gleichzeitig Auftreten des hellroten, masernähnlichen, nicht juckenden Exanthems an Rücken, Brust, Stirn, behaarten Teilen des Kopfes und in geringerem Maße an Brust und Extremitäten. 6. 5. erreichte das Exanthem die stärkste Entwicklung, verblaßte gegen Abend und verschwand am 7. 5., ohne Pigmentation und Abschuppung; rasche Genesung. Kein Schnupfen, ebensowenig Schwellung der lymphatischen Drüsen. *Koplik-Filatoff*sche Flecken fehlten. Das Blut konnte nicht untersucht werden.

Aus der Analyse meiner Fälle geht hervor, daß bei allen Kranken, außer Nr. 5, die Temperatur sich 3—3½ Tage lang hielt und maximum 39,8° erreichte (s. Tabelle 2). Der Ausschlag erschien am vierten Tage der Erkrankung, gleichzeitig mit der Temperatursenkung, und verschwand nach 2 Tagen spurlos. Das masernähnliche Exanthem breitete sich über den ganzen

Körper aus, doch am stärksten und reichlichsten war es auf dem Rumpfe und besonders am Rücken ausgeprägt. Irgendwelche Komplikationen während der Krankheit oder Nachkrankheiten während der Rekonvaleszenz habe ich nicht beobachtet. Im Gegensatz zu den Beobachtungen *Glanzmanns* habe ich in keinem Falle Schnupfen mit schleimig-wäßriger Sekretion gesehen. Das Blutbild zeigte große Beständigkeit und zeichnete sich durch folgende Eigenheiten aus (s. Tabelle 3):

Tabelle 2.

Fall	Alter	Geschlecht	Erkrankungstermin	Dauer des Fiebers Tage	Maximum der Temp. °C.	Tag des Exanthemauftretens	Dauer des Exanthems	Lokalisation
1	P. U. 1 Jahr 3 Mon.	Mädch.	15. III.	3½	39,8	4	2	Rumpf, bes. Rücken, Stirn, in geringerem Maße Extremitäten
2	M. P. 7 Monate	Knabe	6. IV.	3½	38,2	4 (Ende)	2	Rücken, Extremitäten, in geringerem Maße Bauch.
3	M. U. 11 Monate	Mädch.	27. IV.	3	39,2	4	2	Rücken, Brust, Stirn, in geringerem Maße Bauch und Extremitäten.
4	K. A. 1 Jahr 7 Mon.	Knabe	2. V.	3½	38,9	4	2	Rücken, Brust, Stirn, Kopf, in geringerem Maße Bauch und Extremitäten.
5	H. A. 7 Monate	Knabe	14. V.	4½	39,1	5 (Ende)	2	Rumpf, Stirn, Kopf, in geringerem Maße Gesicht u. Nasenflügel.

Tabelle 3.

Fall	Leukozyten	N. %	Seg. %	Stab. %	Eos. %	Zunge %	Lymph. %	Mono. %
2	6800	15	10	3	2	2	75	4
3	6400	15	10	5	3	0	78	7
4	6000	16	13	3	2	0	74	8

Leukopenie, erhebliche relative Lymphozytose und Verminderung der polynukleären Leukozyten; unter letzteren bemerkte man eine Vergrößerung der stabkernigen Formen. Im großen und ganzen fällt das klinische Bild meiner Fälle mit den Befunden der amerikanischen Autoren (*Sagorsky*, *Veeder* und *Hempelmann*) und auch denen von *Glanzmann* und *Bókay* zusammen.

Es bleibt einer weiteren Forschung vorbehalten, ob es gerechtfertigt ist, das von *Sagorsky* zuerst beschriebene und auch von anderen Autoren beobachtete Krankheitsbild des sogenannten Exanthema subitum als eine selbständige nosologische Einheit zu betrachten. Auf Grund ihrer Beobachtungen nehmen *Glanzmann, v. Bókay, Veeder* und *Hempelmann* an, daß es sich hier um eine bisher unbekannte, im frühen Kindesalter vorkommende, wenig ansteckende selbständige Infektionskrankheit handelt. Die Literaturangaben und der Krankheitsverlauf nach eigenen Beobachtungen sind so charakteristisch, daß für mich an der Selbständigkeit dieser, bisher noch wenig bekannten Krankheit nicht zu zweifeln ist, um so mehr, da ich alle akuten Exantheme, wie Scharlach, Masern, Röteln, ebenso alle anaphylaktischen Zustände, toxischen Erytheme und Arzneiausschläge mit Sicherheit ausschließen konnte.

Meine Fälle geben mir die Möglichkeit, das Vorhandensein dieser Krankheit auch in Rußland und der Ukraine festzustellen und die Befunde amerikanischer, wie auch zum Teil deutscher Autoren zu bestätigen.

Literatur.

Bókay, Das Exanthema subitum. Wien. Klin. Wschr. 1923. Nr. 32. — *Derselbe,* Das Exanthema sub. auf Grund von 11 Fällen. D. med. Wschr. 1925. Nr. 41. — *E. Glanzmann,* Das kritische Dreitagsfieberexanthem der kleinen Kinder. Schweiz. Med. Wschr. 1924. Nr. 26. — *C. Leiner,* Über einige seltenere Dermatosen im Kindesalter. Fortbildungskurse d. Wien. Med. Fakultät. 1924. Junih. — *Derselbe,* Über besondere Exantheme und Erytheme im Kindesalter. Fortbildungskurse d. Wien. Med. Fakultät. 1925. H. 34. — *Mittelstaedt,* Über Roseola infantum (Exanthema subitum). Klin. Wschr. 1926. Nr. 1. — *N. Filatow,* Semiotik und Diagnostik der Kinderkrankheiten. Moskau 1905. — *Veeder* und *Hempelmann,* Journ. of the Amer. med. assoc. 1913. 1921. — *J. Zahorsky,* Pediatrie. 1910. 1921. — *Derselbe,* Journ. of the Amer. med. assoc. 1913. — *D. Levy,* Journ. of the Amer. med. assoc. 1921. — *A. Gismondi,* La Pediatria. 1925. H. 1. Zit. nach Zentralbl. f. Kinderh. Bd. 18. H. 7. 1925. — *H. Heimann,* The critical pre-eruptiv. fever. Arch. of pediatr. Bd. 42. 1925. Zit. nach Zentralbl. f. Kinderh. Bd. 19. H. 2. 1925. — *J. Przedborsky,* Über das sogenannte Exanthema sub. und seine Beziehungen zur Grippe. Pediatria Polska. Bd. 4. H. 1. 1924. Zit. nach Zentralbl. f. Kinderh. Bd. 18. H. 1. 1925. — *S. Salomon,* Über Exanthema subit. D. med. Wschr. 1925. Nr. 52. — *E. Glanzmann,* Das kritische Dreitagsfieberexanthem der kleinen Kinder (Exanthema sub. eu criticum). Ergebn. f. Inn. Med. u. Kinderh. Bd. 19. 1926.

Literaturbericht.

Zusammengestellt von Priv.-Doz. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

VI. Infektionskrankheiten, Bakteriologie und Serologie.

Die Tuberkulose der Menschen in den verschiedensten Lebensaltern auf Grund anatomischer Untersuchungen. I. Mitteilung. Die Tuberkulose des Kindes und Reifungsalters. Von *Blumenberg.* (Aus der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg.) Beitr. z. Klin. d. Tub. 62, 532.

Der Arbeit sind 2722 Kindersektionen aus den Jahren 1906—1923 zugrunde gelegt, von denen insgesamt 497 tuberkulöse Veränderungen aufwiesen. Bei 110 Kindern, die zur Autopsie gelangten, waren in vivo Tuberkulinprüfungen nach *v. Pirquet* vorgenommen worden, im Zweifelsfalle auch noch Intrakutanproben. Von 39 klinisch und autoptisch tuberkulösen Kindern im Alter von 2 Monaten bis zu 5 Jahren wiesen 10 eine negative Reaktion auf. In 3 Fällen handelte es sich um Meningitis tbc., in den übrigen 7 um thorakale oder abdominale Primärkomplexe mit unbedeutender hämatogener Generalisation. In 4 Fällen konnten trotz positiver Tuberkulinreaktion weder makro- noch mikroskopisch tuberkulöse Veränderungen gefunden werden. In 355 Fällen handelte es sich um primäre Lungen-, in 142 Fällen um primäre Darmtuberkulose. Der Lungenprimäraffekt besteht auf der frühest bekannten Stufe in Bestätigung der Untersuchungen *Ghons* und *Zarfls* aus hepatisiertem, zentral nekrotisiertem Lungengewebe mit Tuberkelbazillen; er enthält weder im Innern noch in der Peripherie Tuberkel. Die jüngsten Kinder mit Primäraffekt waren 2¾ und 3¼ Monate alt. In dem älteren Material bis 1921 finden sich 208 sichere Primäraffekte in den Lungen, hiervon waren 159 solitär, 49 multipel. Verf. fand bei seinen eigenen Untersuchungen 42mal solitäre und nur 4mal multiple Primäraffekte. Die Differenz wird auf die bessere Untersuchungstechnik zurückgeführt. Eine kavernöse Umwandlung der Primäraffekte findet sich im Säuglingsalter in einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle. Der Primäraffekt fand sich zu 69,7 % in der rechten Lunge. Die Oberlappen sind bevorzugt und hier wieder die basalen Partien. Die Größe der Primäraffekte schwankte zwischen Erbsen- und Gänseeigröße. Verkalkte Herde waren nie über erbsengroß. Die regionären Lymphdrüsen sind bis zum 4. Lebensjahr fast in 100 % verkäst, dann folgt eine allmähliche Abnahme bis zu 27,7 % mit 10—14 Jahren. Eine aufsteigende Infektion der Halsdrüsen von den Brustdrüsen aus kommt nicht vor, ebensowenig das Umgekehrte. Bei sekundärer Halsdrüsentuberkulose sind immer tuberkulöse Veränderungen im Quellgebiet anzutreffen. Die Lungentuberkulose verläuft in den beiden ersten Lebensjahren immer tödlich, in den folgenden Jahren sind die Heilungsaussichten nur wenig besser. Im 3. Lebensjahre wurde der erste abgeheilte Primärkomplex gefunden. Die Miliartuberkulose im Anschluß an den Primärkomplex ist im Säuglingsalter am häufigsten, die tuberkulöse Meningitis als Teilerscheinung der Miliartuberkulose am seltensten. Sekundäre Darmtuberkulosen wurden in 40—50 % festgestellt. Tonsillar- und Kehlkopftuberkulose fand Verf. 15- bzw. 4mal bei gleichzeitig bestehender Darmtuberkulose. Es gibt eine primäre Mesenterialdrüsentuberkulose;

die regionäre Darmstrecke kann dabei auch mikroskopisch unverändert sein, so daß der Schluß gezogen werden muß, daß Tuberkelbazillen die Darmwand spurlos durchwandern können. Die primäre Mesenterialdrüsentuberkulose heilt meist unter Verkalkung aus. Dagegen führt die primäre Darmtuberkulose fast immer zum Tode. Die intestinalen Primäraffekte treten fast immer multipel auf. Die primäre intestinale Tuberkulose wurde im 1. Jahre nur 1mal gefunden, im 2. Jahre 6mal unter 15 Tuberkulosefällen, im 3. Jahre 12mal unter 31 Fällen. *Opitz.*

Die Amyloiddegeneration bei kindlicher Tuberkulose. Von *Neumann.* (Aus der Prinzregent-Luitpold-Kinderheilstätte Scheidegg.) Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 62, 274. 1926.

Unter 90 offenen Lungenphthisen fanden sich in 8 % klinische Zeichen von Amyloidosis, bei 450 Fällen von Haut-, Weichteil- und chirurgischer Tuberkulose in 1,1 %. Die Zahlen bestätigen die bekannte Seltenheit von Amyloiddegeneration im Kindesalter. *Opitz.*

Sur la vaccination préventive des enfants nouveau-nés contre la Tuberculose par le B C G. (Über die Schutzimpfung der Neugeborenen gegen Tuberkulose mit B C G.) Von *Calmette.* Ann. de l'instit. Pasteur. Bd. 41. H. 3. S. 201. 1927.

Die Arbeit befaßt sich mit den Ergebnissen der *Calmette*schen Schutzimpfung in der Zeit vom 1. 7. 24 bis 1. 1. 27. *C.* geht zunächst auf die schon bekannten experimentellen Grundlagen und die Richtlinien seiner Methode ein. Nach einer umfassenden Statistik starben in Frankreich von 100 Kindern aus tuberkulösen Familien 25 im 1. Lebensjahr an Tuberkulose. Dazu kommt noch eine nennenswerter Prozentsatz von Kindern, die, obwohl sie unmittelbar nach der Geburt von der tuberkulösen Mutter getrennt werden und keine manifeste Tuberkulose aufweisen, in den ersten Lebenswochen starben, offenbar infolge einer transplazentaren Infektion mit ultravisiblem Tuberkulosevirus. Demgegenüber sind von 982 tuberkulosegefährdeten Kindern, bei denen die Impfung mindestens ein Jahr zurückliegt, nur 8 an Tuberkulose gestorben, d. h. noch nicht 1 %, und 72 an nicht tuberkulösen Krankheiten. Die Zahl der Impfungen in den 2½ Berichtsjahren beträgt 21 200. Auf Grund der Tierversuche kann man annehmen, daß der Schutz mindestens 15—18 Monate währt. Es erscheint zweckmäßig, die künstliche Infektion am Ende des 1. und 3. Lebensjahres zu wiederholen, wobei man allerdings voraussetzen müßte, daß in diesem Alter noch einzelne Keime die Darmwand zu durchdringen vermögen. Diese Wiederimpfungen werden nur bei Kindern, die im tuberkulösen Milieu leben, empfohlen. Im übrigen erscheint die Annahme berechtigt, daß schon eine einzige Impfung einen etwa 5jährigen Schutz verleiht, denn keines von den 1922 gemeinsam mit *Weill-Hallé* und *Turpin* geimpften Kindern ist an Tuberkulose erkrankt. Frühgeburten kann man gleichfalls der Vakzination unterziehen.

Der Einwand, daß die Bazillen im menschlichen Organismus wieder virulent werden könnten, hat nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich, wenn man bedenkt, daß die Bazillen im Laufe von 230 Kulturpassagen avirulent geworden sind. Auch erwiesen sich Bazillen, die ein Jahr lang unter der Haut eines Rindes gehalten worden waren, für Meerschweinchen als apathogen. Ebenso heilen die tuberkuloseähnlichen Veränderungen, die

man nach intravasaler Injektion großer Bazillenmengen bei Kaninchen oder Meerschweinchen in Lunge, Leber, Milz usw. finden kann, restlos ab. Übertragung auf andere Tiere ist wirkungslos. Die tuberkulöse Allergie ist keine Voraussetzung für die durch die Impfung erzielte Immunität. Der Impfschutz tritt nach etwa drei Wochen ein. *Opitz.*

Berichte über die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit BCG in Rumänien von Cantacuzène, in Athen von Blanc, in Algier von Rougebief, in Indochina von Bernard. Annal. de l'instit. Pasteur. Bd. 41. H. 3. S. 274. 285. 1927.

In Bukarest wurden 938 Kinder geimpft ohne Zwischenfall. Von 578 starben im Laufe eines Jahres 21, keines an Tuberkulose.

Athen: 136 Impfungen. 80 blieben ein Jahr in Beobachtung, von diesen blieben 9 in Kontakt mit ihren tuberkulösen Eltern. Kein Fall von tuberkulöser Erkrankung.

Algier: 623 Impfungen, 39 Revakzinationen. 22 Kinder lebten bei ihren tuberkulösen Eltern, 2 Todesfälle ohne Zeichen von Tuberkulose.

Indochina: 20000 Impfungen ohne Zwischenfall. *Opitz.*

Sur la vaccination antituberculeuse de l'enfant par le BCG. (Über die Schutzimpfung von Kindern gegen Tuberkulose mit BCG.) Von *Weill-Hallé* und *Turpin.* Annal. de l'inst. Pasteur. Bd. 41. H. 3. S. 254. 1927.

Von 317 per os geimpften Kindern, die längere Zeit kontrolliert werden konnten, lebten 236 in gesunden, 67 in tuberkulösem Milieu. Von jeder Gruppe sind 7 gestorben. Nur in einem Falle ergab die Autopsie Tuberkulose. Bei 59 Kindern wurden Revakzinationen am Ende des 1. und des 3. Lebensjahres ausgeführt, davon lebten 15 in tuberkulöser Umgebung. In keinem Falle haben sich nachteilige Folgen der Wiederimpfung gezeigt. Bei 10 Kindern wurde die Impfung subkutan ausgeführt, und zwar mit Dosen von ¼—1 mg, d. h. 10—40 Millionen Keime (per os 3 cg). Lokal entwickelt sich ein kalter Abszeß, der unter Fistelbildung in einigen Monaten abheilt. Allgemeinreaktionen wurden nicht beobachtet. Die Tuberkulinreaktion wurde nach 2—3 Monaten positiv. Ein Kind starb mit 2 Monaten an Meningitis. *Opitz.*

Vaccination antituberculeuse par le BCG en Belgique. (Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit BCG in Belgien.) Von *Malvoz* und *v. Beneden.* (Aus dem Provinzialinstitut für Bakteriologie in Lüttich.) Annal. d. l'instit. Past. Bd. 41. H. 3. S. 271. 1927.

Impfungen an 386 Neugeborenen. Von 16 Kindern, die vor mehr als 2 Jahren geimpft wurden, leben 10 in tuberkulösem Milieu. 2 Kinder nicht bazillärer Eltern sind gestorben, eins an Keuchhusten und eins an Bronchitis. Bei 115 Kindern liegt die Impfung 12—24 Monate zurück. 53 von ihnen konnten regelmäßig nachuntersucht werden. 5 Kinder aus nichtbazillärem Milieu sind interkurrent gestorben; von den 22 Kindern, die im Kontakt mit offen Tuberkulösen lebten, starb eins an Darmkatarrh, eins an Meningitis. *Opitz.*

Über die Wirkung der Calmetteschen Tuberkulose-Schutzimpfungsstoffe in Meerschweinchenversuchen. Von *H. Selter* und *W. Blumenberg.* Klin. Woch. 1927. S. 1134.

Bei Meerschweinchen ruft die Impfung mit dem *Calmette*schen Impfstoff sichere, wenn auch geringe tuberkulöse Infektion hervor. Sie vermag

aber nicht die Reinfektion völlig abzuwehren. Bei den immunisierten Tieren traten an der Reinfektionsstelle und in den regionalen Lymphdrüsen immer tuberkulöse Veränderungen auf. Nur bei 6 Tieren wurde das weitere Vordringen der Bazillen verhindert. *Kochmann.*

Chemotherapie der Tuberkulose. Von *H. Ulrici.* Klin. Woch. 1927. S. 1149.

Bisher haben alle chemotherapeutischen Methoden versagt. Trotzdem könnte die Goldbehandlung in Zukunft eine Bedeutung erlangen, wenn sie nicht auf die Vernichtung der Tuberkelbazillen, die ja im Interesse der spontanen Immunisierung ganz unzweckmäßig wäre, sondern auf die Umstimmung der Gewebe eingestellt würde. *Kochmann.*

VII. Konstitutions- und Stoffwechselerkrankungen, innere Sekretion.

Ancora sui tipi costituzionali e sulle anomalie di costituzione nell' infanzia (Nochmals über die Konstitutionstypen und die Konstitutionsanomalien in der Kindheit.) Von *S. Maggiore.* La Pediatria 1927. H. 10. S. 514.

Die von dem Verf. vorgeschlagene Einteilung der Konstitution enthält nichts als eine Aufzählung der in der deutschen und französischen Literatur bekannten Diathesen und der konstitutionellen Anomalien nach Organsystemen geordnet. *K. Mosse.*

Zur Lehre von den kindlichen Diathesen. Von *Paul Tachau.* Klin. Woch. 1926. S. 2352.

Verf. versucht eine klinische Differenzierung der exsudativen Diathese auf Grund der Beobachtung von 198 Kindern bis zum 2. Lebensjahre vorzunehmen. Er unterscheidet:

1. Ekzembereitschaft (epitheliale Überempfindlichkeit);
2. Neigung der Schleimhaut der Respirationsorgane zu rezidivierenden Katarrhen;
3. Neigung der lymphoiden Organe zu Hyperplasien.

Von den 198 Kindern hatten 59% Ekzeme, 56% Respirationskatarrhe, 17% Status lymphaticus. Von den Ekzemkindern waren 28% frei von anderen exsudativen Erscheinungen, von den Kindern mit Respirationskatarrhen waren es 15%, von den lymphatischen 3%. Etwa die Hälfte der Kinder zeigte also eine Häufung mehrerer Organ- bzw. Systemdispositionen. Demnach muß man an der Einheitlichkeit des Begriffes „exsudative Diathese“ festhalten, aber auch wissen, daß Systemdispositionen prinzipiell isoliert vorkommen können.

Die Diätbehandlung ist nach Ansicht des Verf. keine ätiotrope. Wesentlich ist die örtliche Behandlung der betroffenen Organe und die Vermeidung aller schädlichen Reize, besonders der infektiösen. *Kochmann.*

Rachitisprophylaxe. Von *Valerie Bruck-Biesock, C. Pirquet* und *Richard Wagner.* Klin. Woch. 1927. S. 952.

Kühe wurden einen ganzen Winter durch im Stall gehalten bei folgender Nahrung: pro Tag 4 kg Zuckerrübenschnitzel, 2 kg Gerstenschrot, 2 kg Roggenkleie, 4 kg Heuhäcksel und Strohhäcksel und Wasser ad libitum. Sie wurden täglich eine Stunde lang mit der Höhensonne im Abstand von 50 cm bestrahlt. Ihre Milch verhütete und heilte die Rattenrachitis und schützte 6 von 8 Säuglingen vor dem Ausbruch der Rachitis. Der Heilversuch an zwei florid rachitischen Säuglingen fiel negativ aus. *Kochmann.*

Sachregister.

Die fett gedruckten Zahlen bezeichnen Originalartikel.

Bsp. = Buchbesprechung. P. = Personalien

Namenregister.

Die fett gedruckten Zahlen bezeichnen Originalartikel.

Ja

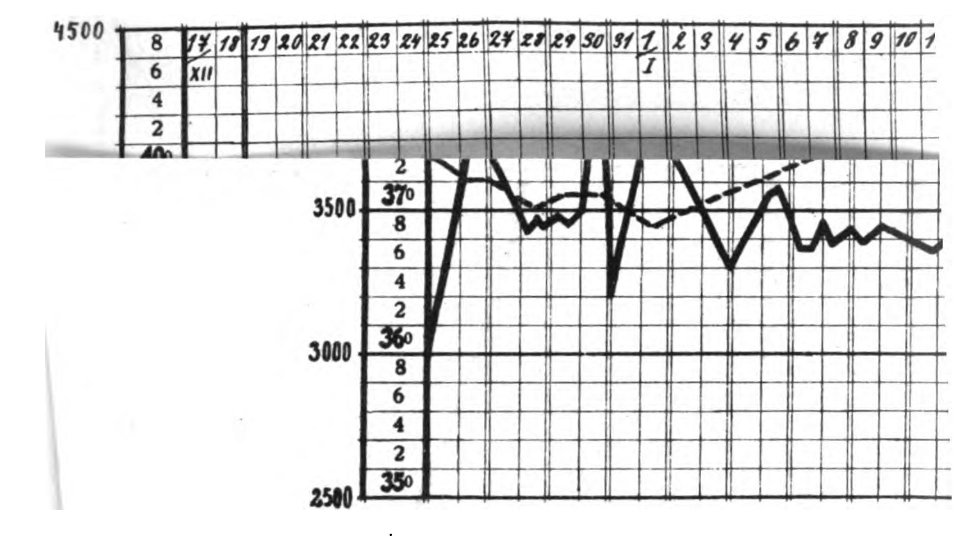
Taf. V

45 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28

g von S. Karger in Berlin NW 6

2 350 8 6 4 2 340

Ex


4500
8
6
4
2
17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
XII
I
3500
37o
3000
36o
2500
35o

stein

JAHRBUCH
FÜR
KINDERHEILKUNDE
UND PHYSISCHE ERZIEHUNG

Herausgegeben von

J. v. BOKAY BUDAPEST **A. CZERNY** BERLIN **E. FEER** ZÜRICH **E. MORO** HEIDELBERG

119., der dritten Folge 69. Band

Mit zahlreichen Abbildungen im Text



BERLIN 1928
VERLAG VON S. KARGER
KARLSTRASSE 39

Pierersche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co., Altenburg (Thür.).

Inhalts-Verzeichnis.

Original-Arbeiten.

I.

Über die Syntropie von Eiterungen, Erythema exsudativum multiforme, anaphylaktoider Purpura und Diphtherie.

Von

Dr. E. GLANZMANN,

Bern.

Pfaundler hat in neuester Zeit den treffenden Ausdruck Syntropie eingeführt, um das Sich-gegenseitig-Zuwenden oder -Zuneigen zweier Krankheitszustände zu bezeichnen. Ein schönes Beispiel einer solchen Syntropie ist das von Erythema exsudativum multiforme und anaphylaktoider Purpura. Schon Jadassohn ist zu dem Resultat gekommen, daß Erythema exsudativum multiforme und nodosum zu der gleichen Gruppe von Infektionskrankheiten gehören wie der akute Gelenkrheumatismus und Purpura. Das Zusammenvorkommen von Erythem und Purpura, Peliosis rheumatica usw. sei von diesem Standpunkt aus besonders wichtig. Wenn wir auch die bei diesen Krankheitszuständen beobachteten sogenannten Rheumatoide vom Krankheitsbild des echten Gelenkrheumatismus als einer Infektionskrankheit sui generis abtrennen, so bleibt doch die Tatsache einer auffallenden Syntropie der genannten Erytheme mit Purpura bestehen. Wir können, wie ich an einem geeigneten Beispiel in dieser Arbeit zeigen werde, durch gewisse therapeutische Eingriffe das Symptom der Purpura auslöschen, ohne daß dadurch das Krankheitsbild der anaphylaktoiden Purpura in sich zusammenfällt. Es bleiben vielmehr noch genug Symptome übrig, nämlich Krankheitserscheinungen, die wir nicht anders denn als Erythema exsudativum multiforme bezeichnen können. Umgekehrt sind viele Fälle von Purpura nur die Überreste von Erythema exsudativum multiforme, dessen kongestive Phase der Beobachtung entgangen ist. Ich möchte allerdings nicht so weit gehen, wie *E. Frank*, der die Flecken des *Morbus Schönlein-Henoch* ausnahmslos für erythematöse, urtikarielle, papulöse Effloreszenzen erklärt, welche sekundär hämorrhagisch werden.

Nach meinen Erfahrungen trifft man denn doch bei der anaphylaktoiden Purpura auch richtige Blutflecken, deren Ent-

stehung unabhängig von den genannten Effloreszenzen man von Anfang an verfolgen kann.

In *Pfaundlers* Material steht die Syntropie von hämorrhagischer Diathese und Erythem an fünfter Stelle, nach Vit. cord.-Gelenkrheumatismus, nach Vitium cord.-Chorea, Psychopathie-Enuresis, Chorea-Gelenkrheumatismus.

Die Syntropie von Erythem und Purpura ist wohl auf die gemeinsame pathogenetische Grundlage zurückzuführen. Schon in meiner Arbeit „Beiträge zur Kenntnis der Purpura im Kindesalter“ (1916), habe ich das Wesen der anaphylaktoiden Purpura in einer Kapillarvergiftung erkannt und auf ähnliche Zustände bei der sogenannten Fermentintoxikation der älteren Autoren und bei Vergiftungen mit gewissen Schwermetallsalzen wie Arsen und Antimon hingewiesen, zu denen sich nach den Untersuchungen *Heubners* noch die Goldsalze hinzugesellen. Das eindruckvollste Beispiel einer Kapillarvergiftung bietet jedoch die Anaphylaxie. Nach dem Grundsatz „a potiori fit denominatio“ habe ich unabhängig von *Frank* den Begriff der anaphylaktoiden Purpura zu umgrenzen versucht und gezeigt, daß die Purpura abdominalis *(Henoch)* sich sehr gut der anaphylaktoiden Auffassung einfügen läßt. In neuester Zeit hat *E. Frank* den Namen hämorrhagische Kapillartoxikose eingeführt.

W. Schultz lehnt in seinem neuen ausgezeichneten Übersichtsreferat diese Bezeichnung ab, da er mit Recht eine allerdings andersartige Kapillartoxikose auch für den *Werlhof* fordert. Wenn ich im Gegensatz zur athrombopenischen Purpura von *W. Schultz* an der Bezeichnung „anaphylaktoide Purpura“ festhalte, so geschieht es deshalb, weil ich von Anfang an vor allem auf das klinische Bild: Purpura im Rahmen anderer anaphylaktoider Erscheinungen im Gegensatz zum Morbus Maculosus Werlhof hinweisen wollte, während wir uns unter dem negativen Ausdruck athrombopenische Purpura kein besonderes klinisches Bild vorstellen können. Auch habe ich nie anaphylaktoid und infektiös identifiziert, vielmehr darauf hingewiesen, daß auch bei Infektionskrankheiten Purpura mit Werlhofkriterien zur Beobachtung kommt. *W. Schultz* macht ferner den Einwand: „Da nun gerade bei essentieller athrombopenischer Purpura (Typus *Schönlein-Henoch*) eine Intervention des Zentralnervensystems (neurosegmentale Gefäßschädigung, „Purpura myelopathica“, „Purpura nervosa“ der französischen Autoren) angenommen wird, mußte diese Form aus der Reihe der direkten anaphylaktoiden Folgeerscheinungen ausscheiden. Aber auch

dieser Einwand ist nicht stichhaltig. Denn nach der experimentell gut begründeten *Lumière*schen Theorie der Anaphylaxie spielen gerade die nervösen Zentren die auslösende Rolle für den Schock und andere anaphylaktoide Erscheinungen, weil sie auf die Veränderungen an den benachbarten Kapillarendothelien am ersten und empfindlichsten reagieren und ihrerseits auf reflektorischem Wege Gefäßdilatationen und Blutungen an weit entlegenen Gegenden, z. B. im Splanchnikusgebiet bewirken können.

Die hier in Frage kommenden Gifte (nach *E. Frank* von histaminartigem Charakter) lähmen die Kapillarwand, machen sie dabei gleichzeitig durchlässiger sowohl für Kolloide als auch korpuskuläre Elemente, und erregen gleichzeitig die glatte Muskulatur des Darmes. Diese Momente erklären, weshalb die Kapillartoxikose nicht nur zu Blutungen führen kann, sondern sehr häufig mit transsudativen und exsudativen Erscheinungen sowie abdominalen Koliken einhergeht.

Es kann nicht Aufgabe dieser Arbeit sein, das umstrittene Problem der Ätiologie und Pathogenese dieser Krankheitszustände nochmals aufzurollen. Nur auf einen Punkt möchte ich heute hinweisen, der in der Literatur bisher wenig beachtet worden ist: Den Zusammenhang mit Wundinfektionen und Eiterungen. Nur *Wolters* im Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kindesalters weist darauf hin, daß das Erythema exsudativum multiforme in Verbindung mit stark eiternden Wunden und geschlossenen Eiterherden beobachtet worden ist. Auch *Finkelstein* macht in der neuesten Auflage seines Lehrbuches der Säuglingskrankheiten darauf aufmerksam, daß er die sogenannten angioneurotischen Ödeme und Erytheme in besonders typischer Ausbildung öfters als Begleiter örtlicher Eiterungen gesehen hat, wohlgemerkt nicht nur in der Nachbarschaft derselben, sondern auch an weit entfernten Gegenden. Die Erfahrung, daß Erythema exsudativum und anaphylaktoide Purpura gelegentlich im Anschluß an Wundinfektionen auftreten können, erscheint mir im Zeitalter der Kinderunfallversicherungen auch eines rein praktischen Interesses nicht zu entbehren.

Zunächst will ich kurz zwei Fälle schildern, bei denen von eiternden Wunden aus sich ein typisches Erythema exsudativum multiforme entwickelt hat.

Ae. René, 3 Jahre und 3 Monate alt. Der Knabe zog sich vor einiger Zeit infolge eines Unfalls an beiden Händen oberflächliche Hautexkoriationen zu. Die Wunden wurden impetiginös. Die Impetigo verbreitete sich auf beide Arme und auf das Gesäß.

Am 30. November 1926 wurde ich gerufen, weil seit gestern ein eigentümliches Exanthem aufgetreten war. Ich fand an der Stirn unregelmäßig begrenzte makulo-papulöse Effloreszenzen. Hinter den Ohren, in den Axillarfalten und in der Inguinalgegend konfluierten die einzelnen Effloreszenzen zu unregelmäßig begrenzten Plaques. Am Stamm vereinzelte Papeln. Arme fast frei. In der Gesäßgegend einzelne münzenförmige Herde, rot im Zentrum mit peripherem, blassem Hof. Stark befallen, fast masernartig, ist die Vorderfläche der Unterschenkel. Auch auf dem Fußrücken und in der Wadengegend zeigen sich nummuläre makulo-papulöse Effloreszenzen. In beiden Leistengegenden finden sich juckende, mehr urtikariaähnliche Elemente. Nirgends Petechien.

Der Knabe hat Durchfall, Stühle schaumig, bräunlich; Urin o. B.

In den Rahmen einer Kapillarvergiftung paßt ja auch das bei Impetigo nicht selten beobachtete Auftreten von hämorrhagischer Nephritis.

Bei dem folgenden Fall zeigten sich neben den Hauterscheinungen Symptome eines anaphylaktoiden Schocks.

Frau A., 36 Jahre alt, zog sich eine Verbrennung ersten und zweiten Grades auf dem linken Fußrücken zu. Sie behandelte die Wunde, die bald zu eitern begann, mit sogenannter Hatosalbe, bestehend aus Hamamelis, Termentill und Oleum anisi. Nach zirka 14 Tagen zeigte sich ein Ausschlag zuerst am kranken Bein, bald auch am gesunden, in Form von Erythema exsudativum multiforme-ähnlichen makulo-papulösen, stellenweise urtikariellen Effloreszenzen. In der Folge verbreitete sich der Ausschlag fast über den ganzen Körper. Ferner trat ein starkes angioneurotisches Ödem beider Augenlider auf, so daß die Frau die Augen kaum öffnen konnte. Urinbefund normal. Die Frau klagte über Brennen und Beißen, Frieren und Schüttelfrösteln und Kopfzittern.

In der Morgenfrühe des folgenden Tages wurde ich zu der Frau gerufen, weil sich ihr Krankheitszustand bedrohlich verändert hatte. In der Nacht war starke Atemnot aufgetreten. Als sie sich in der Morgenfrühe erheben wollte, klagte sie plötzlich über Bangigkeit in der Herzgegend und sank ohnmächtig zusammen. Als ich ankam, war sie wieder aus der Ohnmacht erwacht, zeigte noch eine auffällige Dyspnöe fast ohne objektiven Lungenbefund und schwachen, stark beschleunigten Puls. Der bedrohliche Zustand besserte sich rasch nach Injektion von 1 mg Adrenalin.

Nach feuchter Behandlung der Brandwunde bildete sich das Ödem der Lider sowie das Hautexanthem rasch zurück.

Zur Prüfung der Hautüberempfindlichkeit wurde ein mit Oleum anisi getränkter Wattebausch auf einen Oberschenkel geklebt. Schon nach einer halben Stunde trat sowohl an der Applikationsstelle Jucken und Brennen auf, als auch Jucken im ganzen Körper. Die früheren, bereits abgeheilten Hauteffloreszenzen flammten wieder auf, zeigten somit deutliche Herdreaktion.

Epikrise: Im Anschluß an eine eiternde Brandwunde entwickelt sich zuerst in der Umgebung der Wunde, dann fast am ganzen Körper ein polymorphes Erythem, verbunden mit angioneurotischem Ödem der Augenlider. Die anaphylaktoide Natur des Krankheitszustandes erhellt daraus, daß sich die Symptome

eines schweren Schocks (asthmaartige Dyspnoe, Kreislaufschwäche und Kollaps) hinzugesellten. Die ins Stadium der Latenz getretene Kapillartoxikose konnte durch Oleum Anisi reaktiviert werden.

Nicht nur von eiternden Hautwunden, sondern auch von andersartigen Eiterherden im Organismus können solche anaphylaktoide Zustände ihren Ausgangspunkt nehmen. So habe ich typisches Erythema exsudativum multiforme bei einer eitrigen Cholezystitis auftreten sehen. In dem folgenden Fall entwickelte sich eine anaphylaktoide Purpura mit Ödem in der Nasengegend, Blutungen besonders an den Beinen, Gelenkschmerzen, abdominalen Koliken und blutigen Stühlen 8 Tage nach Erkrankung an Angina, die zu einem Tonsillarabszeß führte, der nach kleiner spontaner Perforation zur Resorption kam.

L. G., geboren 28. Mai 1908, Zwillingskind. Im Alter von 9—12 Monaten Drüsen am Hals. 1912 Diphtherie. Im Alter von 5 Jahren Masern, seither Rhinopharingitis und Anginen.

Nach einem Bade erkrankte das Mädchen am 16. März 1921 plötzlich mit Schüttelfrost und etwas Heiserkeit wiederum an einer Angina lacunaris. Im Ausstrich keine Diphtheriebazillen. In der Folge traten immer stärkere Schluckbeschwerden und Kiefersperre auf. Es entwickelte sich rechts ein Tonsillarabszeß, der auf Kataplasmen spontan zurückging.

Am 23. März stand das Mädchen auf, klagte jedoch sogleich über allgemeine Müdigkeit und Abgeschlagenheit, sowie über Schmerzen in der Rückenmuskular beiderseits von der Lendenwirbelsäule. Am Abend nach dem Aufstehen zeigten sich Blutflecken an beiden Beinen und am Gesäß.

Am 24. März sah ich zahlreiche Petechien von Stecknadelkopfgröße, besonders dicht stehend in der Umgebung der Kniegelenke, mehr vereinzelt aber ziemlich symmetrisch an beiden Ober- und Unterschenkeln. Temperatur 37,6°. Ich injizierte 1000 A·E· Diphtherieserum.

Blutbefund: Hgl. 70/80 Sahli, L. 12000, Stabk. 11, Segmentk. 61, Eos. 1, Mastz. 1, gr. L. 3, kl. L. 19, gr. Mono. 3, Türk 1, Blutplättchen 250000, normal, gutgranuliert. Blutungszeit, Blutgerinnung und Retraktilität normal.

Am 25. März: Ödematöse Schwellung der Nase, welche bereits gestern leicht angedeutet war, tritt heute morgen stärker hervor. Heute morgen klagt das Kind über leichte Schmerzen in den Ellenbogengelenken. Vereinzelte Petechien in der Umgebung dieser Gelenke. Etwas Bauchklemmen besonders links unten.

Tonsillarabszeß deutlich zurückgegangen. Kiefersperre geschwunden, noch etwas Schnupfen.

Gegen Mittag nimmt das Ödem auf dem Nasenrücken noch mehr zu. Es ist etwas schmerzhaft, entzündlich gerötet und fühlt sich heiß an.

Im Verlauf des Nachmittags Erbrechen ohne Blutbeimengung. Obstipation. Temperatur 37,9°, Puls 100.

Gegen Abend und in der Nacht zunehmende intermittierende Koliken bis gegen 3 Uhr morgens. Um $1\frac{1}{2}$ Uhr morgens nochmals Erbrechen. Gegen Morgen entleert das Kind unter Jammern 4- bis 5mal grünliche, schleimig-blutigdurchzogene Stühle.

Am 26. März Blutungen abgeblaßt. Keine neuen Petechien mehr. Ödem auf dem Nasenrücken zurückgegangen. Heute morgen um 10 Uhr Nasenbluten. Noch leichte spannende Schmerzen in beiden Armen. Urin: Spur Albumen. Temperatur 37,2°.

Am 27. März. In der Nacht immer noch Kolikschmerzen im Bauch, jedoch weniger heftig wie gestern. Noch 2mal leicht blutig tingierte Stühle.

Am 28. März sind die Blutungen fast völlig abgeblaßt. Die Schmerzen im Leib und an den Armen zurückgegangen. Stuhl wieder normal. Rasche Rekonvaleszenz.

Wir haben somit in diesen Fällen einen oder mehrere Primärherde, in welchen es unter dem Einfluß von Mikroorganismen zu Gewebsnekrose und lokaler Eiterung kommt. Bei diesem Gewebsabbau werden offenbar leicht körpereigene, aber blutfremd gewordene Stoffe spontan resorbiert, was ähnlich wirken kann wie die parenterale Zufuhr von artfremdem Serum. Nach einer gewissen Inkubationszeit, die zur Sensibilisierung erforderlich ist, wird die latente Kapillartoxikose manifest, sei es in Form von Ödemen und multiformen Erythemen, sei es in der Gestalt der anaphylaktoiden Purpura mit Ödemen, manchmal hämorrhagischen Charakters, Hautblutungen, Gelenkschmerzen und abdominalen Koliken.

Anaphylaktoide Purpura im Lichte der vergleichenden Pathologie.

Die Tierärzte kennen ein Krankheitsbild, besonders bei Pferden, aber auch bei Rindern und Hunden, welches der anaphylaktoiden Purpura des Menschen in seiner Symptomatologie außerordentlich ähnlich sieht. Sowohl *Hutyra* und *Marek*, als auch *Fröhner* und *Zwick* liefern in ihren Lehrbüchern der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere ausführliche und ausgezeichnete klinische Darstellungen dieser Krankheitszustände bei Tieren, denen gegenüber die dürftigen Ausführungen in den Lehrbüchern der menschlichen Pathologie etwas bescheiden anmuten.

Am besten bekannt ist wohl das Petechialfieber der Pferde. Es zeigen sich meist zuerst kleine punkt- und streifenförmige Blutungen in der Nasenschleimhaut und in den Konjunktiven. Bald nach dem Auftreten der Petechien zeigen sich gegen die gesunde Umgebung scharf abgegrenzte ödematöse Schwellungen der Haut und der Subkutis, z. B. an den Extremitäten, an der

Vorderbrust, am Unterbauch, am Vorkopf. Am Rumpf finden sich häufig große, urtikariaartige Quaddeln.

Es treten ferner häufig ganz ähnliche Zustände auf, wie sie der *Henoch*schen Purpura abdominalis des Menschen entsprechen, nämlich Kolikerscheinungen, die bald in heftigen Anfällen auftreten, bald weniger heftig, aber anhaltend sind. Diese Kolikerscheinungen werden durch Hämorrhagien und ödematöse Infiltration der Darmwand, die manchmal wie beim Menschen zu Invagination führen kann, hervorgerufen. Die im Verlaufe dieser Kolikanfälle abgesetzten Kotballen sind häufig von schleimig-eitrigen, membranösen, zuweilen blutigen Massen umgeben. Auch im Harn findet man in schweren Fällen Eiweiß und Blut.

Gewöhnlich ist die Reihenfolge der pathologischen Erscheinungen derart, daß zuerst die Nasenschleimhaut erkrankt, nach 1—2 Tagen Ödeme der Haut auftreten und später Darmkoliken folgen. Aber es kommen auch Fälle vor, wo die Ödeme der Entwicklung der Petechien vorausgehen, oder wo gleich im Beginn sich heftige Kolikerscheinungen einstellen. Diese Verhältnisse sind also ganz ähnlich wie bei der menschlichen Pathologie.

Das Petechialfieber der Pferde geht gewöhnlich nach einem Beginn mit normalen oder subfebrilen Temperaturen mit mäßigem remittierendem Fieber von 38,5—39,5° einher. Die Krankheit dauert in leichten Fällen etwa 2 Wochen, manchmal aber auch 6—8 Wochen.

Es ist nun auch für die umstrittene Frage, ob die Purpura fulminans beim Menschen Beziehungen zur anaphylaktoiden oder *Schönlein-Henoch*schen Form der Purpura besitze, sehr interessant, daß die Tierärzte alle Übergänge kennen von in wenig Wochen günstig verlaufenden zu solchen, bei denen die Schwellungen sich so rasch und so ausgedehnt entwickeln, daß der Tod bereits am 3.—5. Tag erfolgt. *Dernbach* sah ein Pferd bereits nach 7stündiger Krankheit eingehen, infolge eines Blutergusses in die Umgebung des verlängerten Markes. Bei einem Kinde habe ich einmal eine ganz ähnliche Beobachtung gemacht. Tritt nach längerer Dauer des Petechialfiebers der Tod ein, so ist dessen Ursache meist in Septikämie oder Pyämie zu suchen.

Von größtem Interesse ist auch, was die Tierärzte über die Ätiologie dieser Krankheitszustände sagen. Sie betonen vor allem, daß es sich meist um ein sekundäres Leiden handle, es trete im Anschluß an Krankheiten auf, in deren Verlauf an irgendeiner Körperstelle Eiterung oder Gewebsnekrose statt-

gefunden hat: Hautwunden, Abszesse und gangränöse Herde in der Subkutis, infizierte Kastrationswunden, Abszesse in den verschiedensten inneren Organen. Ferner wird Petechialfieber beobachtet im Anschluß an Rachenentzündung, Empyem der Kopfhöhlen, Katarrh der oberen Luftwege, Darmkatarrh mit Vereiterung der Lymphfollikel, Lungenentzündung, Brustseuche usw. *Fröhner* und *Zwick* fanden bei Pferden, die an Petechialfieber verendet waren, alte Abszesse in den retropharyngealen Lymphdrüsen. Zuweilen sieht man das Petechialfieber im Anschluß an eine geringfügige Hautverletzung (Streichwunden, Stichwunden) entstehen. *Fröhner* sah das Petechialfieber als Wundinfektionskrankheit von einer im Heilen begriffenen und täglich antiseptisch behandelten Wunde aus sich entwickeln. Diese Angaben erscheinen mir im Hinblick auf den von mir noch mitzuteilenden letzten Fall sehr bemerkenswert.

Die meisten Tierärzte sehen im Petechialfieber der Pferde eine Intoxikation durch ein im Körper kreisendes, chemisches Gift, das in gewissen Primärherden unter Mitwirkung von Mikroorganismen gebildet und in den Säftestrom resorbiert wird. Sie denken vor allem an vasodilatatorische Toxine verschiedener Bakterien, namentlich pyogener Kokken, die jedoch ihre eigenartige Wirkung nur bei vorher durch eine andere Krankheit geschwächten bzw. sensibilisierten Tieren entfalten können.

Marek schreibt: Es läßt sich die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, daß sich die Krankheit auf anaphylaktischer Grundlage entwickelt. *Marek* injizierte einem Pferd ein Streptokokkenextrakt, das zunächst reaktionslos vertragen wurde. Nach einem Monat injizierte er ein ebensolches Extrakt subkutan und beobachtete im Anschluß daran das Auftreten einer typischen Blutfleckenkrankheit mit tödlichem Verlauf. Nicht sensibilisierte Pferde vertragen sonst intravenöse Injektionen bis zu 8 Liter von abgetöteter Streptokokkenkultur.

In neuester Zeit hat Privatdozent *M. Ritzenthaler* in Bern nach freundlicher, persönlicher Mitteilung im Anschluß an Anaphylaxieversuche mit Mazeration von Rindfleisch und Eiereiweiß, Pepton, bei Pferden das typische Bild der Blutfleckenkrankheit erzeugen können mit Petechien, Ödemen, abdominalen Koliken usw. Interessant ist auch die Angabe, daß die Blutgerinnung bei diesen Experimenten beschleunigt war.

Bei aller Vorsicht, welche bei der Übertragung klinischer und experimenteller Befunde bei Tieren auf die Verhältnisse

beim Menschen angebracht ist, dürfte jedoch nicht zu verkennen sein, daß durch die Betrachtung der vergleichenden Pathologie die Lehre von der anaphylaktoiden Purpura, insbesondere ihrer postinfektiösen Form, eine überraschende Bestätigung erfährt.

Erythema exsudativum multiforme, anaphylaktoide Purpura und Diphtherie.

In der alten Literatur fanden Hauteruptionen bei der Diphtherie keine Erwähnung. *Borsieri* scheint im Jahre 1785 sie zuerst in seinem Kapitel „De angina gangraenesa" beschrieben zu haben. Er sagt: „Nec rarum est in hujusmodi morbo praesertim cum epidemice diffunditur, circa collum, pectus et brachia, erumpere ruborem quendam erysipelatodem, saepe cum papulis morbillosis conjunctum, an exanthemata miliaria papulasve rubras in summam cutem alicubi prodire."

In der klassischen Arbeit von Bretonneau über die Diphtherie, welche in neuester Zeit in deutscher Übersetzung herausgekommen ist, finden wir nichts erwähnt.

G. Sée betonte 1858 die Unterscheidung der bei Diphtherie beobachteten Erytheme von Masern und Scharlach.

Bei *Rilliet* und *Barthez, Bouchut* finden wir diese Erytheme kurz erwähnt.

In der deutschen Literatur hat *Oertel* in *Ziemssens* Handbuch auf ein scharlachähnliches Erythem des Halses und der Brust hingewiesen.

Wohl die erste Mitteilung über ein papulo-pustulöses Exanthem in einem Fall von Diphtheritis septica betrifft einen von *P. Unna* beobachteten Fall.

„Am 5. März 1877 wurde J. George, Wärter in einer Tierhandlung, in das allgemeine Krankenhaus zu Hamburg aufgenommen. Er war am 2. März mit einem Frost und Halsschmerzen erkrankt, zu denen sich bald ein Ausfluß aus Nase und Augen, bedeutende Schwäche und am 4. März ein eigentümlicher papulöser Ausschlag gesellten. Das Exanthem befand sich hauptsächlich an beiden Handrücken und erstreckte sich ein wenig auf die Dorsalfläche der Vorderarme. Hier standen die Effloreszenzen überall ganz dicht, in Gruppen und Reihen. Einzelne Papeln und Pusteln auf stark geröteter Basis fanden sich außerdem zerstreut an den höheren Partien der Arme, an beiden Handtellern, am Rumpf, und eine sehr bemerkenswerte genau einer Pockenpustel gleichende saß auf der linken Schulter.

Patient zeigte starken Kollaps bei 40° Temperatur, frequenten Puls. Konjunktival- und Nasenschleimhaut sezernierten ein serös-eitriges Fluidum, welches zuerst den Verdacht auf eine Infektion mit Rotzgift nahelegte. Die Lippen waren trocken, mit fuliginösen Borken bedeckt; Rachen und Gaumen geschwollen, zeigten an einigen Stellen weißgraue, nicht scharf begrenzte Be-

läge. Milz erheblich vergrößert. Unter andauernd sehr hoher Temperatur, weiterer Ausbreitung des Exanthems und der diphtheritischen Beläge, kollabierte der Patient mehr und mehr und starb am Nachmittage des 7. März.

Die Sektion ergab: Diphtheritis des Rachens, Gaumens, Kehldeckels, Kehlkopfs und der Zunge, Croupmembran in der Luftröhre, Hyperämie der Lungen und Katarrh der Bronchien, Ecchymosen auf der Pleura, parenchymatöse Degeneration der Herzmuskulatur und der Leber, Milztumor, schwarzrotes, dickflüssiges Blut."

Im Jahre 1883 ist dann *Eugen Fraenkel* nochmals auf diesen Fall *Unnas* zurückgekommen, im Rahmen einer Besprechung der bei Diphtherie beobachteten Exanthemformen. *Fraenkel* erwähnt als häufigste Veränderung das Auftreten von Petechien, entweder schon in den ersten Tagen der Erkrankung oder erst in späterer Zeit, zuweilen nur wenige Tage vor dem Tode des Patienten. *Fraenkel* hebt hervor, daß er diese Blutungen fast ausschließlich bei an Diphtherie verstorbenen Kindern beobachtet hat. Die Hämorrhagien sind zum Teil klein, fast punktförmig, von dunkel kirschroter Farbe, teils größer (fünfpfennigstückgroß), leicht prominierend, von mehr blaugrüner Farbe und erwecken den Verdacht, daß es sich um durch Traumen entstandene Extravasate handle. Die Zahl dieser Blutungen ist meist nur eine geringe. Auch bei den erythematösen Hautinfektionen erwähnt *Fraenkel* das Auftreten derselben gerade bei Kindern. *Fraenkel* zitiert zunächst eine Angabe von *Makkenzie:* „Der Ausschlag bei Diphtherie ähnelt mehr oder weniger der Eruption bei Scharlachfieber und besteht aus kleinen, roten, isolierten, auf Fingerdruck verschwindenden Flecken. Doch unterscheidet es sich vom Scharlachexanthem dadurch, daß er nie von Desquamation gefolgt wird". Ferner erwähnt *Fraenkel* einen selbst beobachteten Fall bei einem 6 jährigen, an Diphtherie erkrankten Mädchen. Das Exanthem fiel in die zweite Woche der Erkrankung; es war nur wenig ausgedehnt und auf die Haut der Streckseite des rechten Ellenbogens sowie auf die Gegend des Condylus internus des rechten Kniegelenks beschränkt. Die Haut an den genannten Stellen erschien in markstückgroßer, sich gegen die Umgebung nicht scharf abgrenzender Ausdehnung rosig gerötet. Ohne Abschuppung verschwand das Erythem nach einer halben Woche. Exitus am 18. Tag.

Bei dem oben erwähnten Fall *Unnas* erwägt *Fraenkel,* ob es sich in dem betreffenden Fall um eine Infektionskrankheit sui generis gehandelt habe, in deren Folge es zu einer Affektion des Schlundes und der allgemeinen Decke, ähnlich wie beim Scharlach gekommen sei. Doch kommt er zu einer Ablehnung

einer derartigen Auffassung, indem Patient von vornherein unter Halsschmerzen erkrankt sei; erst am 3. Tag sei das anfangs beschränkte Exanthem hinzugetreten, das sich dann im Verhältnis zum Fortschreiten der Halsinfektion weiter ausbreitete. Der pathologisch-anatomische Befund habe an dem Vorliegen einer typischen, mit Laryngo-Trachealkrupp komplizierten Rachendiphtherie keinen Zweifel gelassen. Er kommt so zur Ablehnung der Hypothese einer bisher völlig unbekannt gewesenen, idiopathischen, mit diphtherischer Erkrankung der Rachengebilde und einem papulo-pustulösen Exanthem einhergehenden Infektionskrankheit.

Im gleichen Jahre erschien eine Abhandlung von *Robinson*, „Erythema diphtheriticum". *Robinson* unterscheidet ein in den früheren Stadien der Diphtherie auftretendes, scharlachähnliches, prognostisch nicht zu verwertendes Erythem von einem erst mehrere Tage nach Beginn der Erkrankung erscheinenden, an das Erythema multiforme erinnernden, prognostisch ungünstigen Exanthem. Letzteres führt er auf eine toxische, im Blute kreisende Substanz zurück.

Auch *Fraenkel* sieht die klinische Wichtigkeit der bei der Diphtherie beobachteten Hautexantheme in ihrer ernsten Bedeutung für den schließlichen Ausgang der Krankheit. Die Prognose sei, sobald Hämorrhagien oder die erwähnten Erytheme auftreten, zweifelhaft, ad malum vergens zu stellen.

Offenbar angeregt durch die Arbeiten von *Unna*, *Fraenkel* und *Robinson* haben dann *Hutinel* und *Mussy* den infektiösen Erythemen bei der Diphtherie eine ausführliche klinische Studie gewidmet. Aus ihren Beobachtungen geht hervor, daß die Exantheme bei der Diphtherie entweder in den ersten Tagen (1. bis 7. Tag) oder in den letzten Tagen erscheinen. Im Gegensatz zu den Frühexanthemen sind die Spätexantheme prognostisch sehr ungünstig. Die Dauer der Erytheme wird als eine éphèmere angegeben, sie sind nicht länger als 3—4 Tage sichtbar. Die Erytheme beginnen in der Umgebung der Handgelenke, der Ellenbogen, der Knie, der Malleollen, in der oberen Partie des Gesäßes. Hals und Gesicht blieben in ihren Fällen meist verschont. An den obengenannten Vorzugsstellen konfluieren die Erytheme am schnellsten und verschwinden am spätesten.

Hutinel und *Mussy* unterscheiden fünf verschiedene Formen von Erythem bei der Diphtherie, die jedoch untereinander sehr häufig Übergänge zeigen. 1. Polymorphes Erythem. Es beginnt an den vorgenannten Prädilektionsstellen mit kleinen Flecken

von Stecknadelkopfgröße oder breiten Plaques von rosaroter oder dunkelroter Farbe. Die Größe der Flecken ist sehr variabel; sie können durch fortgesetztes Wachstum die Ausdehnung von einem Fünffrankenstück erreichen (Makulöses Erythem en plaques).

In andern Fällen treten die Ränder der Flecken schärfer hervor; sie sind zirzinär und breiten sich peripher aus, indem sie im Zentrum manchmal mit zyanotischer Verfärbung abblassen, während die Ränder lebhaft gerötet sind.

Es treten mehrere derartige Schübe auf. Die Flecken vergrößern sich, konfluieren, und etwa im Verlaufe eines Tages kommt es zu sehr großen Plaques, die voneinander durch gesunde Haut getrennt sind (Erythema circinatum, marginatum, gyratum).

Die Effloreszenzen sind häufig deutlich papulös, über das Niveau der umgebenden Haut erhaben und lassen eine deutliche Infiltration der Haut erkennen (Erythema papulo-tuberculosum).

Nach dem im Verlauf von etwa 4 Tagen erfolgenden Abblassen des Exanthems bleibt häufig noch eine rötliche oder bräunliche Pigmentierung zurück. Keine Schuppung, Juckreiz selten.

Häufig vermehren noch urtikarielle Eruptionen die Polymorphie dieser Erytheme.

2. Rubeola-artiges Erythem. Diese Abart bleibt selten lange als solche bestehen, sie geht vielmehr oft rasch in das polymorphe Erythem über. Das Exanthem besteht aus kleinen, rundlichen oder unregelmäßig begrenzten roten Flecken, von der Größe einer Linse. Die einzelnen Flecken sind durch Inseln gesunder Haut voneinander getrennt. Das Exanthem kann deshalb leicht mit Masern oder Röteln verwechselt werden.

3. Erythema scarlatiniforme. *Hutinel* und *Mussy* haben fünf derartige Fälle beschrieben. Meist ging das Exanthem durch Konfluenz aus einem ursprünglich polymorphen Erythem hervor. Das Exanthem kann sich sehr rasch ausbreiten über die Extremitäten und dann über den Stamm, es verschont jedoch meist das Gesicht. Es kann außerordentlich scharlachähnlich aussehen.

4. Erythema scarlatiniforme desquamativum *(Besnier)*. Die Entwicklung ist eine ähnliche, wie sie beim vorhergehenden Erythem beschrieben wurde, aber nach 2 Tagen tritt eine kleienförmige Schuppung am Rumpf auf, an den Händen und

Füßen dagegen wird eine lamellenförmige Schuppung beobachtet, welche sogar die bei richtigem Scharlach auftretende Schuppung übertreffen kann. Stets verbunden mit einer Verschlimmerung des Allgemeinzustandes, können mehrere Schübe des scarlatiniformen Erythems auftreten, manchmal noch kurz vor dem Tode.

5. Purpura-artiges Erythem. *Hutinel* und *Mussy* bringen 2 Fälle, in einem Fall ist die Purpura das einzige Hautsymptom, im andern begleitet die Purpura ein polymorphes Erythem.

Die Blutflecken, linsen- und stecknadelkopfgroß, finden sich auf einer geröteten Unterlage an den auch für das Erythem beschriebenen Prädilektionsstellen in der Nähe der Gelenke.

Als papulo-pustulöses Erythem erwähnen *Hutinel* und *Mussy* noch den von *Unna* und *Fraenkel* beschriebenen Fall, den wir bereits kennengelernt haben.

Monti schreibt über die Haupteruptionen bei der Diphtherie: „An der allgemeinen Decke sieht man im Beginn einer lokal verlaufenden Diphtherie zuweilen leichte Erytheme, die möglicherweise als Skarlatina gedeutet werden können. Bei septischen Formen der Diphtherie, besonders wenn der Prozeß langsam verläuft und zu mäßigen Erscheinungen der Blutvergiftung Anlaß gibt, habe ich wiederholt an den Händen, an der Streckseite der Gelenke, besonders häufig am Knie, eine eigentümliche blaurötliche Urtikaria beobachtet, welche oft sehr hartnäckig ist. Bei den hochgradigen Fällen von Septikämie treten auf der Haut oft Blutextravasate und Petechien auf. Dieselben sind am Stamm und an den Extremitäten am häufigsten. Auch kommt es in solchen Fällen oft bei geringfügigen Anlässen zu Blutungen aus den Schleimhäuten. In einer Epidemie sah ich an der allgemeinen Decke Pemphigus hämorrhagicus auftreten. Die hier erwähnten Erscheinungen sind nur in hochgradigen septischen Fällen von Diphtheritis zu beobachten und haben stets eine letale Bedeutung."

Heubner sah unter seinen 270 distrikts-poliklinischen Fällen in neun Fällen Exantheme bei Diphtherie. Zweimal handelte es sich um papulöse Exantheme, die in dem einen Fall am 3. Tag auf beiden Vorderarmen und an den Außenflächen der Oberschenkel erschienen, im andern am 8. Tag am Gesäß. Bei zwei Geschwistern zeigte sich eine über den ganzen Körper ausgebreitete diffuse Rötung, die in einem Fall scharlachähnlich, im andern rötelnähnlich war. Diese Exantheme traten am 2. bzw. 4. Krankheitstage auf. In einem andern Fall

bedeckte sich der Rücken am 4. Krankheitstage mit dunkel bläulich-roten stecknadelstichgroßen dichtstehenden Flecken. Einmal war das Exanthem miliariaartig, ein anderes Mal am 14. Tag bei einem später an Lähmung zugrunde gehenden Kinde ganz urtikariaartig.

Baginsky erwähnt in einzelnen Fällen bei Diphtherie ein schmutzig-blaß-rosarotes Exanthem (Erythem), welches größere oder kleinere unregelmäßige, über die Hautoberfläche sich ganz leicht erhebende, oft in kreisformenziehende Flecke bildet. Statt dessen sähe man manchmal ein mehr dunkel rosiges, dem Choleraexanthem exquisitähnliches, besonders an den Extremitäten auftretendes Exanthem in ausgezackten oder unregelmäßig kreisförmigen Effloreszenzen, die ineinanderfließen. *Baginsky* wertet diese Exantheme als Ausdruck der Allgemeininfektion. Eine üble prognostische Bedeutung kann er ihnen nicht in allen Fällen zuschreiben. Besonders die tief dunkelrote, mehr saftige Form sah er später genesen. Fast immer nur bei den eigentlich septischen, stets tödlich endenden Fällen traf er neben Nasenbluten und blutigen Ergüssen aus der Magenschleimhaut und neben blutiger Suffusion der pseudomembranösen Einlagerungen Petechien auf der Haut in größeren und kleineren Flecken oder in striemenartigen Zügen. Auch symmetrische Hautgangraen an Händen und Füßen im Sinne der *Raynaud*schen Krankheit sei beschrieben worden.

Jochmann macht folgende Angaben: In seltenen Fällen kommen bei der Diphtherie flüchtige Exantheme vor, die masern-, scharlach-, rötelnartig oder urtikariaähnlich sein können. Man sieht sie gewöhnlich im akuten Stadium, jedoch nicht vor dem 2. Krankheitstage. Sie sind außerordentlich flüchtig, halten sich meist nur wenige Stunden, höchstens einen Tag lang und gehen ohne oder nur mit geringer Fiebersteigerung einher. Sie sind aufzufassen als toxische Erytheme, bedingt durch das Diphtherietoxin.

Auch *Feer* erwähnt diese Erytheme, die im Beginn der Diphtherie selten vor dem 3. Tage auftreten. Sie sind diffus, gewöhnlich zeigen sie sich jedoch nur stellenweise. Ihr Charakter wird scharlach-, masern- oder urtikariaartig angegeben. Diese Exantheme sind flüchtig und gewöhnlich schon nach 1—2 Tagen wieder verschwunden. Ganz schlimme, meist rasch tödliche Fälle zeigen bisweilen kleinfleckige Hämorrhagien der Haut an verschiedenen Körperstellen, öfters mit Nasenblutungen und Blutungen der diphtherischen Rachenorgane. Ominös ist das

Auftreten von Blutungen an Hautstichen, z. B. an Stelle von Serum- und Kampferinjektionen.

Bei *Schicks* vorzüglicher Bearbeitung der Diphtherie in der neuesten Auflage des *Pfaundler-Schloßmann*schen Handbuches finden wir diese Erytheme merkwürdigerweise nirgends erwähnt.

Eine eigene Beobachtung von Erythem anscheinend ganz im Beginn einer Diphtherie (Croup) ist die folgende. Sie entspricht in ihrer Morphologie dem „Erythème rubéolique" von *Hutinel* und *Mussy*. Auf den ersten Blick glaubte man in der Tat Masern oder Röteln vor sich zu haben.

J. P., 6½ Jahre alt, war seit 22. Jan. 1925 etwas unwohl und hatte einen hohlen Husten. Am 26. Jan. morgens zeigte sich ein Ausschlag zuerst an den Vorderarmen. Am Nachmittag fand ich ein Exanthem, das bei oberflächlicher Betrachtung an Masern oder Rubeolen hätte erinnern können. Ich habe jedoch den Knaben schon vor einem Jahre wegen Masern behandelt. Der Knabe zeigte jetzt rote Flecken an den Wangen, am Kinn, Ohrmuscheln, Nacken und Hals. Auf der Brust und dichterstehend am Bauch, ferner finden sich in der seitlichen Rückengegend zahlreiche intensiv braunrote, etwas papulöse Flecken. Effloreszenzen gleichen Charakters finden sich auf den Streckseiten der Vorderarme sowie der Oberarme, greifen hier jedoch auch auf die Beugeseite über. Auf der Streckseite der Oberschenkel stehen sie etwas weniger dicht, häufen sich über den Kniegelenken und der Streckseite der Unterschenkel. Beugeseiten und Waden sowie die Fußrücken sind ebenfalls befallen. In der Gesäßgegend zahlreiche rote Stipchen, stellenweise konfluierend.

Konjunktiven etwas gerötet. Drüsenschwellungen am Halse. Im Rachen Schleimhaut gerötet, nirgends Beläge. Temperatur 37,8 bis 38,2°.

Diagnose: Erythema exudativum multiforme. Therapie: Na.-Salizyl. Am 27. Jan. Die Effloreszenzen sind am Kopf, Brust, Bauch, Rücken bereits abgeblaßt. An den Armen sind sie auf der Außen- und Beugeseite stark konfluiert unter Abblassen im Zentrum. Am Gesäß ist eine schmetterlingsähnliche konfluierende Rötung aufgetreten. Konfluierende Rötungen mit lebhaft roten Rändern und abgeblaßten Zentren auch an den Unterextremitäten.

Nasenbluten mittags, rheumatische Schmerzen in den Armen. Temperatur: 38° morgens, 37,2° abends.

29. Jan. Ausschlag überall stark abgeblaßt unter Hinterlassung von Pigmentierungen. 2 mal Nasenbluten. Temperatur: 36,6°.

Blutbild: Neutrophile 37%, Mastzellen 0, Eosinophile 3%, große Lymphozyten 7%, kleine Lymphozyten 43%, große Mono. 9%, Türk. 1%.

Am 30. Jan. Katarrh, Husten und Heiserkeit. In der Nacht treten Stenoseerscheinungen auf.

Am 31. morgens 10 Uhr treffe ich das Krankheitsbild des Croups. Tonlos heisere Stimme, bellenden Husten, starke Einziehung im Jugulum und Epigastrium. Ich dachte zunächst an eine Lokalisation des Erythema exsudativum in der Larynxschleimhaut. Ich injizierte jedoch sofort 3000 A·E· Diphtherieserum. Bronchitiskessel, Kataplasmen auf den Kehlkopf. Gegen Abend trat eine kleine Besserung der Stenose auf, am Morgen war das Befinden besser, die Temperatur von 39,8 auf 37,8° gesunken, Stenose geringer.

Mittags Erstickungsanfall; nach Sondierung des Larynx mit Watteträgern wird kräftiger Husten ausgelöst. Membranfetzen mit Blut und Eiter vermischt werden ausgestoßen. Die bakteriologische Untersuchung eines Abstrichs der Watte ergibt massenhaft Diphtheriebazillen in Reinkultur. Der Erstickungsanfall, die vorübergehende Verschlimmerung wird auf die Lösung der Membranen durch Serumwirkung zurückgeführt. Immerhin wird den Eltern eventuelle Notwendigkeit der Tracheotomie vorgeführt, falls eine günstige Wendung beim Abwarten der Serumwirkung nicht in wenigen Stunden eintreten würde. Sonntag abends 4½ Uhr ist das Allgemeinbefinden auffallend gebessert; Erstickungsanfälle sind keine mehr aufgetreten; Stenoseerscheinungen sind noch da, aber bedeutend gemildert, so daß die erwartete günstige Wendung eingetreten erscheint.

In der Nacht Delirien. Am Morgen plötzlich wieder starke Erstickungsanfälle; dünner, fadenförmiger Puls; Bewußtlosigkeit; Tracheotomie erscheint unumgänglich notwendig.

Während sich sonst die scheinbar toxischen Erscheinungen nach der wiederhergestellten Luftzufuhr zu unserer angenehmen Überraschung häufig rasch bessern, so blieb hier der operative Eingriff ohne Wirkung auf die schwere Toxikose, trotzdem nach Aushusten von fingerdicken Membranstücken die Atmung vollständig frei war. Es bestand weiterhin Dyspnoe, trotzdem eine Lungenkomplikation fehlte, und diese Atemnot nahm den Charakter der sogenannten großen Atmung, ähnlich wie bei alimentärer Toxikose an. Das Kind verblieb im Koma. Ab und zu traten Muskelkrämpfe auf (Fechterstellung ebenfalls ähnlich wie bei der alimentären Toxikose). Nach 2 Tagen erfolgte der Exitus.

Epikrise: Ein 6½jähriger Knabe erkrankt zunächst anscheinend an einer banalen Laryngotracheitis. Am 5. Tag tritt ein rubeolaartiges Erythema exsudativum multiforme auf, welches nach 2—3 Tagen bereits unter Pigmentierung abblaßt. Klinisch bestanden keinerlei Erscheinungen von Seite der Nase oder des Rachens, welche den Verdacht auf Diphtherie erweckten. In der Nacht vom 9. auf den 10. Krankheitstag nach Ablassen des Exanthems plötzlich wie aus heiterm Himmel schwere Larynxstenose. Es wird zunächst gar nicht an Diphtherie, sondern unter diesen Umständen an ein Larynxödem im Gefolge des Erythema exsudativum multiforme (Schleimhautlokalisation) gedacht, vorsichtshalber jedoch gleichwohl 3000 Diphtherieserum gespritzt, eine Dose, die sich für den in Wirklichkeit vorliegenden diphtherischen Croup natürlich als zu klein erwies. Trotz wiederholter Seruminjektion und Tracheotomie entwickelt sich das Bild einer schwersten diphtherischen Toxikose mit vorwiegenden Hirnerscheinungen (Koma, Streckkrämpfe), als deren pathologisch anatomisches Substrat ein starkes subpiales Ödem bei der Autopsie nachgewiesen werden konnte.

Die Auffassung, daß es sich bei diesem Fall um eine primäre Erkrankung an Erythema exsudativum multiforme gehandelt habe, zu welcher sich der diphtherische Croup als Komplikation plötzlich hinzugesellte, wie uns ja Ähnliches bei den Masern ganz geläufig ist, muß wohl abgelehnt werden. Derartige Vorkommnisse sind uns aus der Literatur nicht bekannt.

Gerade die kurze 2—4tägige Dauer des Exanthems ist jedoch für das „Erythema diphtheriticum" nach *Hutinel* und *Mussy* u. a. charakteristisch.

Es ist ferner bekannt, daß das sogenannte katarrhalische Vorstadium des Croups sich bis zu 10 Tagen *(Rauchfuß)* hinziehen kann, wie in unserem Fall. Die Diagnose begegnet klinisch den größten Schwierigkeiten und könnte eigentlich nur auf bakteriologischem Wege gestellt werden[1]). Unter diesen Umständen muß das „Erythema diphtheriticum" als ein eventuell wertvolles Warnungszeichen gewertet werden.

Leider ist die Prognose derartiger Fälle eine sehr ungünstige, auch bei rechtzeitiger und ausgiebiger Serumtherapie. *Von Szontagh* hat kürzlich in diesem Jahrbuch auf derartige maligne Diphtherie- und Croupfälle hingewiesen und von ihnen gesagt, daß sie schon in dem Momente sterben, da sie manifest erkranken. Er war es auch, der auf den plötzlichen Zusammenbruch unter dem Bilde der schwersten Toxikose, welche lebhaft an alimentäre Stoffwechselkatastrophen erinnert, aufmerksam gemacht hat. Manchmal stehe die unter anaphylaktoiden Erscheinungen hereinbrechende Katastrophe in gar keinem Verhältnis zu den sehr geringen lokalen Befunden.

Auch in unserem Fall liegt es nahe, an eine allmähliche Sensibilisation des Organismus gegen das Diphtherietoxin zu denken. Als Sensibilisationsphänomen wäre dann das am 5. Krankheitstage auftretende Erythema exsudativum multiforme zu deuten. Auch *Courmont* und *Doyon* haben angenommen, daß das Diphtherietoxin im Organismus Gifte erzeugt, welche die unmittelbare Ursache des Erythems darstellen. Auch sie stehen somit auf dem Standpunkt, daß die Hauterscheinungen nicht durch direkte Toxinwirkung, sondern indirekt wohl auf dem Umwege über das Anaphylatoxin zustande kommen. Auch die schwere mit dem Croup am 10. Tage hereinbrechende allgemeine Toxikose würde dadurch unserem Verständnis näher

[1]) *Rauchfuß* sah bei laryngoskopischer Untersuchung gegen Ende des Prodromalstadiums nicht so selten fibrinöse Plaques am Kehlkopf *vor* Eintritt der Larynxstenose.



gerückt. Diese Toxikose bei einem reinen Croup war jedenfalls ganz ungewöhnlich. Auch *Feer* betont, daß in den Fällen, wo nur das Laryngotrachealrohr ergriffen ist, sonst die mechanische Ventilationsstörung durchaus im Vordergrund steht, während die Infektions- und Intoxikationserscheinungen unbedeutend sind. Umgekehrt werde bei sehr malignem Charakter der Diphtherie das Laryngotrachealrohr gerne verschont.

Ganz andersartig lagen die Verhältnisse bei dem folgenden Fall, bei dem wir eine Syntropie aller vier Krankheitszustände:



Abb. 1. Wunde an der Nasenwurzel. Ödem der nichtverletzten rechten Hand. Hämorrhagisches Ödem der Augenlider. Blutflecken am Kinn, an den Ohren, an Schulter und Ellenbogengelenken, Ulnarseite des l. Vorderarmes. Kleine papulöse Effloreszenzen im Gesicht.

Wundeiterungen, Erythema exsudativum multiforme, anaphylaktoider Purpura und Diphtherie beobachten konnten.

L. René, 8 Jahre alt, erlitt vor 10 Tagen einen Unfall. Er zog sich durch Sturz von der Treppe eine Wunde an der Nasenwurzel, am rechten Knie und in der linken Hohlhand zu, ferner eine kleine Exkoriation am linken Mittelfinger. Die Wunden wurden von den Eltern mit „Wunderbalsam" behandelt, fingen jedoch an zu eitern. Am linken Mittelfinger sowie in der linken Hohlhand entwickelten sich Eiterblasen. In den letzten Tagen zeigten sich Fieberregungen von 37,5—38° am Abend, so daß der Knabe bettlägerig wurde. Ferner zeigte sich zuerst in der Umgebung der Wunde am rechten Knie ein eigentümlicher Ausschlag. Insbesondere wurden die Ränder der Wunde gerötet und wallartig infiltriert. In der Umgebung zeigten sich ähnliche deutlich

papulöse Plaques, die in gleicher Weise auch am nicht verletzten Kniegelenk auftraten. Kleine Papelchen und Stippchen traten auch an den beiden Unterschenkeln auf. Neben diesen Papelchen fanden sich über der Fibulakante Petechien, die in der Gegend der äußeren Knöchel zu größeren blutunterlaufenen Flächen zusammenflossen. Papulöse Effloreszenzen zeigten sich ferner auf beiden Fußrücken und an den Insertionstellen der Zehen. Auch beide Fußsohlen zeigten vereinzelt Petechien. Derart war der Befund am 20. November 1926.

Am 21. November zeigte sich eine starke ödematöse Schwellung am linken Vorderarm, von der verletzten Hand ausgehend. Ein gleiches pralles Ödem trat jedoch auch auf dem Handrücken der nicht verletzten rechten Hand auf.

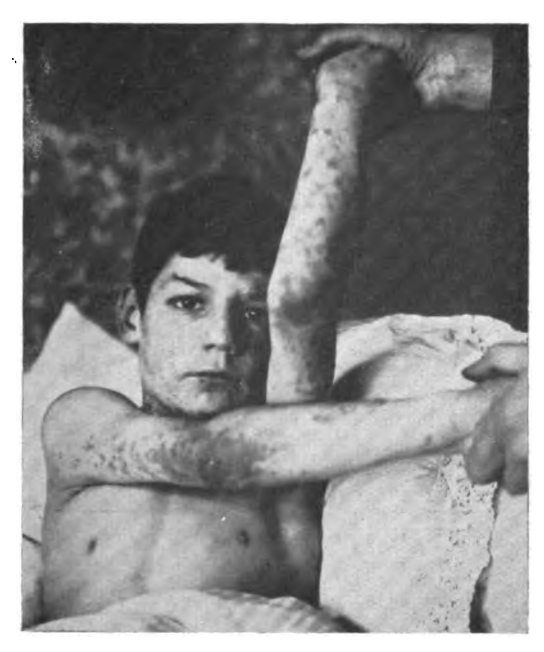


Abb. 2. Erythema exsudativum multiforme an den Armen.

Gleichzeitig schwollen beide Augenlider sehr stark an. Das Ödem zeigte hier eine leicht blauviolette Färbung, die beim Rückgang der Schwellung immer deutlicher wurde.

Der ödematöse linke Vorderarm zeigte eine konfluierende Rötung in der Nähe des linken Handgelenks, ferner zahlreiche Petechien besonders auf der ulnaren Seite und in der Umgebung des Ellenbogengelenks. Über dem Olekranon größere papulöse hochrote Effloreszenzen stellenweise hämorrhagisch. Ferner findet sich eine Gruppe kleinerer hellroter Blutflecken auf der radialen Seite der linken Ellenbeuge. Eine ähnliche, etwas größere (5- bis 10-Rappenstück-groß) Blutflecken umfassende Gruppe findet sich über der linken Schulter.

Der rechte Handrücken zeigte neben dem Ödem eine fleckige Rötung, ferner Petechien besonders in der Nähe des Handgelenks. Am rechten Vorderarm einzelne Knötchen, über dem Olekranon gehäufte papulöse Effloreszenzen

In der Ellenbeuge radialwärts kleine Petechien, etwas größere vereinzelte Blutflecken in der rechten Achselfalte.

Der Stamm ist im allgemeinen bis auf vereinzelte Petechien frei. Etwas zahlreichere Petechien finden sich über den Darmbeinschaufeln, in der Gesäßgegend und über beiden Trochanteren.

Stark betroffen ist jedoch auch das Gesicht. Es finden sich hier besonders an den Wangen, vereinzelt auch an der Stirn akneartige Knötchen. In der Gegend des Kinns größere Blutung, neben stecknadelgroßen Petechien. Ebenso an beiden Ohrmuscheln stärkere Blutunterlaufungen, verbunden mit ödematöser Schwellung.

Auch die Mundschleimhaut erscheint deutlich mitbeteiligt. Ähnlich wie auf der Gesichtshaut zeigen sich kleine Bläschen und Knötchen auf der Zunge, der Lippen- und Wangenschleimhaut. Das Zahnfleisch blutet sehr leicht, be-

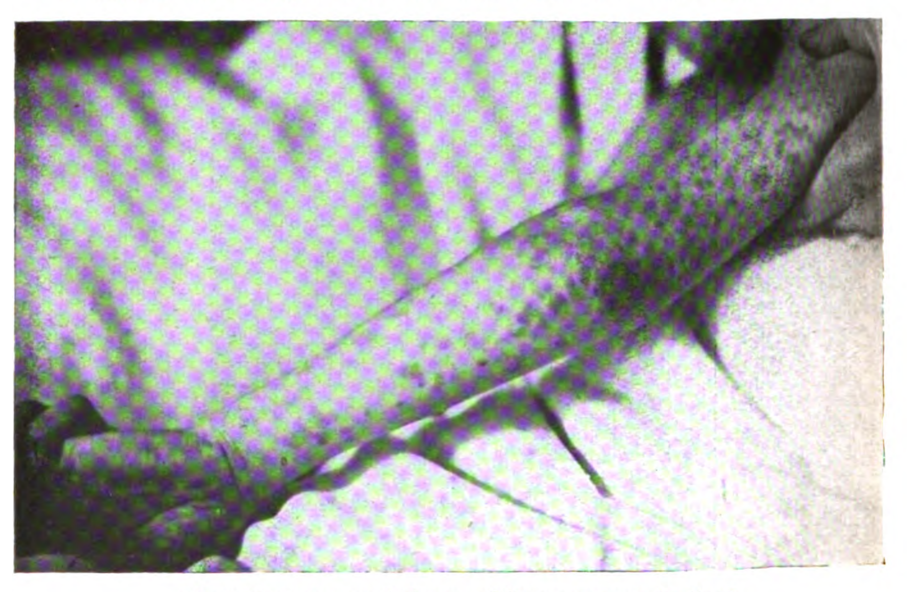


Abb. 3. **Erythema exsudativum multiforme (späteres Stadium).**

sonders am Rande der oberen Schneidezähne schießen bei der Inspektion zahlreiche Blutpunkte auf. Beide Tonsillen sind gerötet und blutdurchsprenkelt.

Der Knabe klagt über Schmerzen in beiden Kniegelenken, sowie über unangenehmes ziehendes Gefühl in beiden Hoden.

Am folgenden Tag, am 22. November, klagte er über heftige Schmerzen im Rücken und am Brustkorb. Im Laufe des Tages auch Schmerzen in beiden Hand-, Ellenbogen- und Schultergelenken.

In der Nacht vom 23. auf 24. trat Erbrechen auf, verbunden mit heftigen Koliken im Unterbauch und in der Nabelgegend. Objektiv war keine Druckempfindlichkeit festzustellen. Der nach der Kolik zuerst entleerte Stuhl war dünn und grün, später rotgelbgrün, schaumig.

Therapeutisch bekam der Knabe eine Injektion von 1000 A·-Diphtherieserum sowie Belladonna-Suppositorien.

Die folgende Nacht war etwas ruhiger, insbesondere hatten die Koliken nachgelassen. Am Vormittag des 25. November entleerte der Knabe 3—4

schleimig bräunlichgrünliche Stühle, stellenweise durchsetzt mit frischen Blutflatschen. Frische Petechien an den Vorderarmen.

Heute abend wieder etwas Kolik. Der Knabe ist sehr matt und hat einen sehr üblen Geruch aus dem Mund. Ferner auffallende Drüsenschwellung auf beiden Seiten unter dem Sternokleidomastoideus. Bei der Inspektion der Mundhöhle sieht man beide Tonsillen von einem schneeweißen Belag bedeckt. Injektion 3000 Diphtherieserum.

Am 26. November: der Knabe hat viel und ruhig geschlafen, keine Koliken mehr. Stuhl noch etwas schleimig, nicht mehr bluthaltig. Hautblutungen blassen ab. Augenlider und Hände sind noch stark ödematös. An der Stelle der ersten Seruminjektion findet sich eine infiltrierte Plaque. Die zweite Injektion wurde reaktionslos ertragen.

Am 27. November sind die Mandeln etwas abgeschwollen. Die Beläge sind gelblich gefärbt. Das Zäpfchen ist jedoch von frischen außerordentlich dicken Pseudomembranen dicht eingehüllt.

Das Ödem der Hände und der Augenlider ist deutlich zurückgegangen. Die Augenlider sind jedoch ganz blutig verfärbt. Am rechten unteren Augenlid findet sich eine kleine rötliche Papel. Stirn und Nasenrücken zeigen deutliche Schwellung und bedecken sich mit deutlichen Papeln. Drüsen stark zurückgegangen. Keine Koliken mehr, kein Durchfall, kein Blut im Stuhl.

29. November. Beläge auf den Tonsillen haben sich bereits etwas abgestoßen. Das Zäpfchen ist jedoch noch von dichten Fibrinmembranen eingehüllt. Drüsenschwellung stark zurückgegangen.

An der Stirn zahlreiche erhabene, deutlich infiltrierte, blaßrote Papelchen, ebensolche konfluierend auf dem Nasenrücken.

An den früher erwähnten Stellen, auf der Streckseite der Arme, besonders in der Nähe der Ellenbogen symmetrische blaßrote, unregelmäßig begrenzte, deutlich über das Niveau der umgebenden Haut erhabene Infiltrate, stellenweise konfluierend mit zirzinären polyzyklischen Rändern.

Ähnliche Plaques auch über den kleinen Finger- und Zehengelenken, im Zentrum hier verwaschene Blutungen, darum herum porzellanartig infiltrierte, unregelmäßig begrenzte rundliche Plaques.

Die Herde über den Kniegelenken sind ebenfalls stärker prominent geworden. Ähnliche Effloreszenzen finden sich auch an den Fußrücken und sogar auf der Fußsohle.

Die Petechien sind abgeblaßt. Neue Blutungen sind keine mehr aufgetreten.

30. November. Allgemeinbefinden besser. Stuhl normal. Urin kein Eiweiß. Tonsillenbeläge haben sich vollständig abgestoßen. Nur das Zäpfchen zeigt noch ringsum gelbweißlichen Belag.

1. Dezember 1926. Beläge vollständig abgestoßen auch am Zäpfchen. Hals jetzt ganz reinrot. Trotzdem 39° Fieber ohne besonderen Befund von seiten der inneren Organe. Neue papulöse Effloreszenzen über den Hüftgelenken, auch sonst Nachschübe des Exanthems, oft verbunden mit kleinen zentralen Blutungen.

3. Dezember 1926. Auffällige Schwellung einer rechtsseitigen Submaxillardrüse, offenbar im Zusammenhang mit einem leichten Belag auf der Innenfläche des rechten Oberkiefers.

Schmerzen im rechten Ellenbogengelenk.

Andauernd subfebrile Temperaturen. Keine neuen Purpuraflecken mehr.



4. Dezember 1926. Die papulösen Effloreszenzen flachen stellenweise ab und hinterlassen eine bräunliche Pigmentierung.

5. Dezember 1926. Die Innenseite des rechten Oberkiefers ist im Bereich des rechten Kaninus, der beiden Prämolaren und des ersten Molaren von einer mächtigen, grauen, schmierigen Diphtheriemembran bedeckt.

Deshalb am 6. Dezember erneut 2000 Diphtherieserum intramuskulär, reaktionslos vertragen.

8. Dezember. Submaxilläre Drüsenschwellung erheblich zurückgegangen. Belag am Alveolarfortsatz des Oberkiefers beginnt deutlich einzuschmelzen.

12. Dezember. Der Belag hat sich abgestoßen. Es zeigt sich an seiner Stelle ein tiefgehender Schleimhautdefekt, der die Wurzeln des rechten Kaninus der beiden Prämolaren und des ersten Molaren freilegt. Trotz der Heilung des Diphtherierezidives hohe Temperaturzacke bis 39,4°, ohne besonderen Befund. Auf der Haut bestehen die eigentümlichen, hauptsächlich auf der Streckseite der Extremitäten lokalisierten Effloreszenzen weiter, wobei immer wieder neue Nachschübe auftreten.

17. Dezember. Allmählicher Fieberabfall. Heute zum erstenmal fieberfrei. Schickreaktion mit 0,1 Diphtherietoxin 1:1000. Ferner Dickreaktion mit Docheztoxin 1:3000.

18. Dezember. Schickreaktion sehr stark positiv, in fünffrankenstückgroßen Bezirk sehr derbe Infiltration und Rötung. Keine Ähnlichkeit mit den papulösen Effloreszenzen des Exanthems. Keine Petechien in der Umgebung. Mit Diphtherietoxin gepinselte Papeln zeigen keine besondere Herdreaktion. Dickreaktion ebenfalls positiv in zirka zweifrankenstückgroßem Bezirk. Die Schickreaktion blieb in der Folge mehrere Wochen lang bestehen.

Ein mit Balsam getränkter und mit Heftpflaster aufgeklebter Wattebausch erzeugt an dieser Stelle ebenfalls Rötung, später mit bräunlicher Verfärbung. Auch das Heftpflaster selber löst eine Hautreaktion aus.

Es besteht somit eine Überempfindlichkeit der Haut gegenüber verschiedenen Agentien.

22. Dezember. Status der Haut ziemlich unverändert. Der Knabe ist ziemlich abgemagert. Herz und Lungen o. B. Patellarreflexe normal. Temperatur seit dem 17. Dezember normal.

31. Dezember. Der Knabe ist gestern aufgestanden. Plötzlich schossen an beiden Unterschenkeln zahlreiche Petechien hervor. (Orthostatische Purpura.) Am linken Arm wird eine Stauungsbinde angelegt, bald darauf treten Hautblutungen auf, jedoch nur im Bereich der makulopapulösen Effloreszenzen.

Im übrigen bestand noch folgender Hautstatus: An der Stirn sind die Papeln abgeblaßt unter Hinterlassung einer bräunlichen Pigmentierung. Auf beiden Wangen noch zahlreiche hirsekorngroße Papelchen, zum Teil konfluierend. Auch der Nasenrücken ist noch befallen.

Rechte Hand: Papeln besonders über den kleinen Fingergelenken. Auf dem Handrücken mehrere bräunliche nummuläre Effloreszenzen. Über dem



Handgelenk kleinere und größere Knoten, sowohl dorsal wie volar. Die Knoten sind im Zentrum manchmal leicht hämorrhagisch. Über dem Ellenbogen auf der Streckseite konfluierende, sehr derbe Infiltration. In der Mitte ein deutlich erhabenes, flaches Plateau von graubräunlicher Farbe. Ränder stärker gerötet. Auch am Vorderarm kleinere und größere, zum Teil konfluierende Knoten, ebenso auf der Streckseite des Oberarms.

Am linken Arm die gleichen Veränderungen wie rechts.

In beiden Axillen ein unregelmäßig begrenztes, skarlatiniformes, ganz flaches Erythem.

An den Füßen abgeblaßte, bräunlichgrau pigmentierte Effloreszenzen, besonders über den Grundgelenken der Zehen. Auf der Innenseite der Füße nummuläre, im Zentrum abblassende, peripher gerötete Effloreszenzen. Konfluierende Papeln an den äußeren Fußrändern. Bräunliche, unregelmäßige Infiltrate an den Fußsohlen. Zahlreiche Petechien an der Vorder- und Außenfläche der Unterschenkel. Dicht stehende Petechien zu beiden Seiten der Achillessehne.

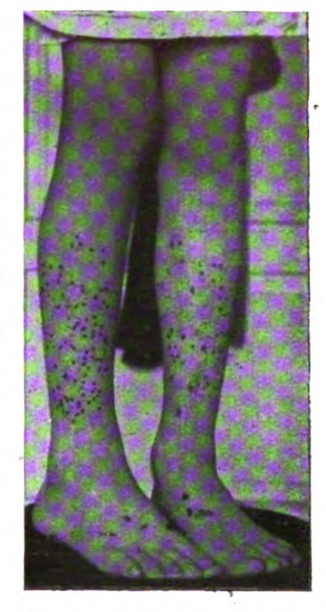


Abb. 4. Orthostatische Purpura.

An den Knien und an der Streckseite der Oberschenkel sind die Effloreszenzen bereits unter Hinterlassung von Pigmentierung abgeheilt. Der Rumpf ist dauernd frei geblieben.

An den Armen sind die Effloreszenzen tagsüber hell, rot, gegen Abend nehmen sie immer eine intensivere, düstere Röte an.

Das Exanthem heilte erst gegen Ende Januar vollständig ab. Petechien an den Unterschenkeln traten in der Folge trotz des Aufstehens keine frischen mehr auf, und die alten blaßten ab.

Ausgang in vollständige Heilung, abgesehen von dem Schleimhautdefekt am Alveolarfortsatz des rechten Oberkiefers, der immer noch den bloßgelegten Wurzelhals der entsprechenden Zähne erkennen ließ.

Auf einen Befund möchte ich hier noch besonders zurückkommen.

W. Schultz hat neuerdings wieder an die bemerkenswerten Untersuchungen von *Hecht* an Purpurakranken erinnert. Er fand mittelst seiner Schröpfkopfmethode, daß purpuraartige Erkrankungen mit verminderter Resistenz der Hautgefäße besonders an den unteren Extremitäten einhergehen. Es fiel ihm auf, daß ein gewisser Gegensatz zwischen den Fällen bestand; die einen bekamen fast nur an den Stellen der frühern spontanen Hämorrhagien neue Blutungen, die andern aber ganz diffus feinste Petechien. In dieser Hinsicht sind auch meine Befunde an dem oben geschilderten Fall bemerkenswert: Während an den Unterschenkeln schon die leichte Spannung durch die

Strumpfbänder genügte, um ganz diffuse zahlreiche Petechien nach dem ersten Aufstehen auszulösen, war die eigentliche Armstauungsprobe nach *Rumpel-Leede* negativ. Es traten unterhalb der gestauten Stelle keine frischen Petechien auf; dagegen wurden ausschließlich die vorbestehenden plurifokal-infektiösen *(Pfaundler)* Herde des Erythema exsudativum multiforme am Arm hämorrhagisch. Es können somit beim gleichen Patienten beide Reaktionstypen nach *Hecht* vorkommen, der eine an den obern, der andere an den untern Extremitäten.

Blutbefunde	23. Nov. 1926	30. Dez. 1926	12. Jan. 1927	28. Jan. 1927
Neutrophile	—	—	—	—
Myelozyten	—	0,6	—	—
Jugendformen	—	—	—	—
Stabkernige	14,3	2,6	1,0	2,0
Segmentkernige	62,6	29,3	25,3	24,5
Mastzellen	—	0,6	—	—
Eosinophile	—	15,0	12,0	6,0
Große Lymphozyten	0,6	5,0	10,0	6,0
Kleine Lymphozyten	18,3	42,3	48,6	55,5
Große Monozyten	3,0	5,0	2,3	5,5
Türk	1,0	0,6	0,6	0,5
Leukozytenzahl	17 200	15 000	9600	6600

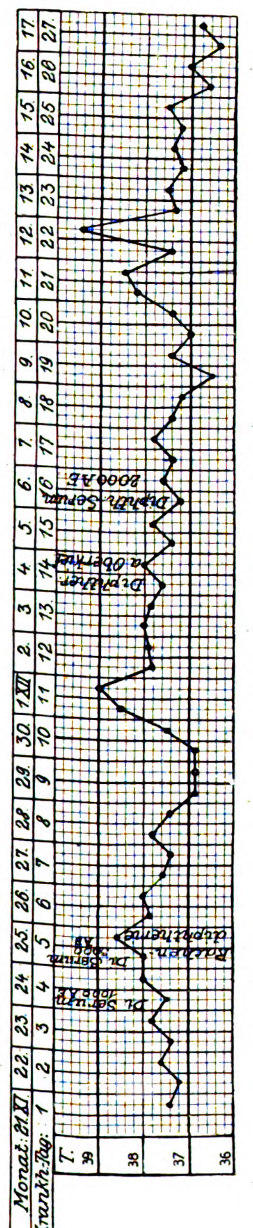
Blutungszeit 1½ Minuten. Gerinnungszeit: Beginn 5½ Minuten, Ende 13 Minuten. Retraktilität normal.

Blutplättchen stets zahlreich.

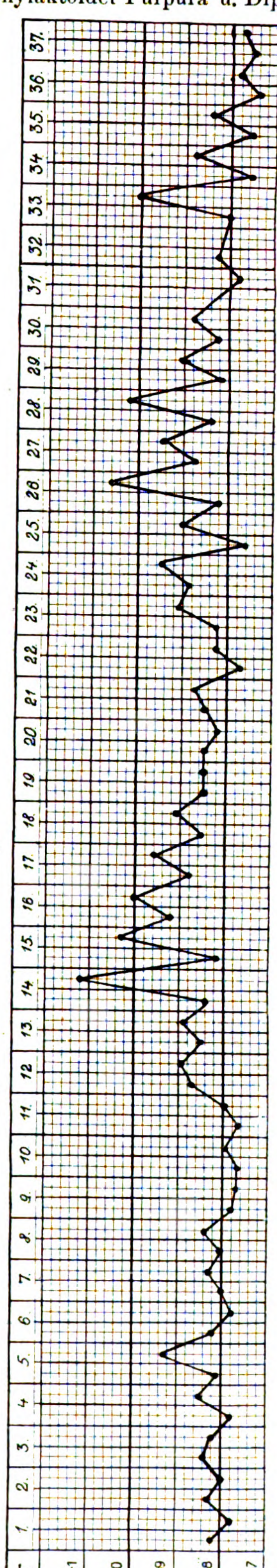
Eine auffällige Erscheinung im Beginn der Erkrankung war die leichte Abstreifbarkeit von Endothelien bei der Blutentnahme. Auf der Höhe der anaphylaktoiden Purpura fanden sich in den Abstrichen ganze Haufen größtenteils nekrotischer Endothelien. Mit Bittorf können wir darin den Ausdruck einer hochgradigen Kapillartoxikose sehen.

Die verhältnismäßig geringe und im spätern Stadium fehlende Linksverschiebung des weißen Blutbildes sprach gegen das Vorliegen einer septischen Infektion. Bemerkenswert ist auch die hochgradige Eosinophilie in den spätern Stadien.

Epikrise: Bei einem 8jährigen Knaben entwickelte sich im Anschluß an multiple eiternde Wunden ein Erythema exsudativum multiforme, welches zunächst mit einer anaphylaktoiden Purpura kombiniert war. Neben Petechien traten rheumatoide Schmerzen in den Gelenken auf, in rascher Folge schloß sich daran das Bild der *Henoch*schen Purpura abdominalis mit Erbrechen, Koliken und Blutstühlen. Auf der Höhe der anaphylaktoiden Purpura entwickelte sich auf den schon vorher blutdurchsprenkelten Tonsillen eine schwere Rachendiphtherie. Durch



Temperaturkurve des Falles von Wundeiterungen, Purpura, Erythem und Diphtherie.



Temperaturkurve beim Petechialfieber der Pferde (nach *Fröhner* und *Zwick*).

die erfolgreiche Serumtherapie wurde das Purpurasyndrom im Krankheitsbild so gut wie ausgelöscht. Dagegen trat nun das Erythema exsudativum multiforme mit seinen in wiederholten Schüben auftretenden makulo-papulo-tuberkulösen, hauptsächlich auf den Streckseiten der Extremitäten, aber auch im Gesicht lokalisierten Effloreszenzen in den Vordergrund und dauerte zirka 8 Wochen lang. Das Fieber war unregelmäßig remittierend und undulierend, entsprechend den einzelnen Schüben des Exanthems. Manchmal traten steile Temperaturanstiege bis 39 und 39,5° auf. Nach etwa 25 Tagen verlief die Krankheit fieberlos. Die Fieberkurve erinnert in ihrem Verlauf an diejenige des Petechialfiebers der Pferde. 10 Tage nach der Rachendiphtherie zeigte sich ein Rezidiv der Diphtherie am rechten Alveolarfortsatz des Oberkiefers (auf der Innenseite). Auch dieses Rezidiv heilte auf Diphtherieserum unter Hinterlassung eines Schleimhautdefektes ab. An der Temperaturkurve machte dieses Rezidiv keine erkenntliche Steigerung.

Bei diesem seltenen Fall liegt wohl eine andere Art der Syntropie vor wie bei dem vorhin geschilderten Croupfall. Während die polymorphen Erytheme, die sonst bei Diphtherie beobachtet wurden, durch ihren ephemeren, höchstens 3—4 Tage dauernden Charakter gekennzeichnet sind, haben wir hier eine exanthematische Krankheit vor uns, welche insgesamt etwa 10 Wochen dauerte, eingeleitet durch eine anaphylaktoide Purpura, welche nach wochenlanger Latenz beim ersten Aufstehen in der Rekonvaleszenz als orthostatische Purpura rezidiviert. Die Syntropie mit der rezidivierenden Diphtherie ist hier wohl so aufzufassen, daß die Schleimhautveränderung infolge von Erythema exsudativum und anaphylaktoider Purpura bei einem Bazillenträger die diphtherische Erkrankung vorbereitet und ermöglicht hat. Die Auslöschung des Purpurasyndroms durch das antitoxische Diphtherieserum kann nicht in dem Sinn verwertet werden, daß das Diphtherietoxin direkt für die anaphylaktoide Purpura verantwortlich gemacht werden kann. Die Serumtherapie ist vielmehr als eine allgemein desensibilisierende aufzufassen; sie ist nämlich auch in solchen Fällen nachweisbar, wo eine Diphtherie in keiner Weise in Frage kommt. Durch Versuche mit Diphtherietoxin ließ sich wohl eine außerordentlich starke Schickreaktion erzeugen, aber der Nachweis konnte nicht erbracht werden, daß das Diphtherietoxin Purpura oder Effloreszenzen vom Typus Erythema exsudativum multiforme auslösen oder

schon bestehende im Sinne der Herdreaktion beeinflussen konnte.

Sehr interessant ist, daß, ähnlich wie nach den Erfahrungen der Tierärzte beim Petechialfieber der Pferde, das Krankheitsbild im Anschluß an eiternde Hautwunden aufgetreten ist. Die kutanen Infektionspforten erklären wohl die außerordentlich starke lokale Integumentallergie in solchen Fällen. Dies erinnert an die interessanten Befunde, die *Moro* unlängst an skrofulösen Kindern erhoben und vor kurzem mitgeteilt hat. Er sah die schönsten universellen Tuberkulinexantheme, in einem ausführlich mitgeteilten Fall sogar sekundär hämorrhagischen Charakters, bei Kindern, die mit einer tuberkulösen Hautwunde (offenes Skrofuloderm, sezernierende Fistelöffnungen) behaftet waren.

So interessant und einleuchtend im Lichte der anaphylaktoiden Auffassung die Lehre von den Primärherden ist, so wird die Kritik dennoch einwenden, daß das außerordentlich seltene Auftreten dieser Krankheitszustände in keinem Verhältnis steht zu der Häufigkeit lokaler Eiterungsherde (eiternde Wunden, Abszesse usw.) im Körper. Doch dürfte dieser Einwand nicht entscheidend sein. Es bedarf eben zum Zustandekommen der anaphylaktoiden Purpura einer ganz besonderen Konstellation von Bedingungen, deren wichtigste wohl in der besonderen Sensibilisierbarkeit gewisser seltener Individuen zu suchen ist. Wenn in neuerer Zeit immer wieder auf das Vorkommen von sogenannter essentieller *Schönlein-Henoch*scher Purpura hingewiesen wird, bei der ein Nachweis von Primäraffekten anscheinend nicht gelingt, so glaube ich, daß auch in solchen Fällen eine sorgfältigere klinische Beobachtung und Wertung der Syntropien uns am ehesten das Dunkel wird lichten helfen, welches vielfach immer noch über diesen interessanten Krankheitszuständen schwebt.

Literaturverzeichnis.

Baginsky, Diphtherie, in *Eulenburgs* Real.-Enzykl. 4. Bd. — *Borsieri*, zit. bei *Hutinel* und *Mussy*. — *Courmont* und *Doyon*, zit. bei *Hutinel* und *Jeanselme*, Maladies de la Peau. Les Maladies des enfants v. *V. Hutinel*. Tome 4. 1909. — *Feer*, Lehrb. d. Kinderh. 9. Aufl. 1926. — *Finkelstein*, Lehrb. d. Säuglingskr. 3. Aufl. — *Frank, E.*, Handb. d. Krankh. d. Blutes usw. Bd. 2. — *Fröhner* und *Zwick*, Lehrb. d. spez. Path. u. Ther. d. Haustiere. Bd. 2. 1. Teil, Seuchenlehre. — *Fraenkel, Eugen*, Mtsh. f. prakt. Derm. Bd. 2. 1883. Über Exanthemformen bei Diphtherie. 262. — *Glanzmann, E.*, Beitr. z. Kenntnis d. Purpura im Kindes-

alter. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 83. 1916 und Bd. 91. 1920. — *Heubner*, Lehrb. d. Kinderh. — *Hutinel* und *Mussy*, Contrib. à l'étude des Erythèmes infectieux en particulier dans la Diphtérie. Thèse de Paris 1892. Literatur. — *Hutyra* und *Marek*, Spez. Path. u. Ther. d. Haustiere. — *Jochmann*, Lehrbuch d. Infektionskr. 1914. — *Monti, A.*, Croup u. Diphtheritis im Kindesalter. Wien 1884. 2. Aufl. — *Moro*, Skrofulose. Jahrb. f. Kinderh. 116. Bd. H. 3/4. — *Pfaundler, M.*, und *L. v. Seht*, Über Syntropie von Krankheitszuständen. Ztschr. f. Kinderh. Bd. 30. 1921. S. 100. — *Robinson*, Erythema diphtheriticum. Journal of cutaneous and venereal diseases. Vol. 1. 1883. — *Rauchfuß*, Laryngotracheitis fibrinosa in *Gerhardts* Handb. d. Kinderkr. 3. Bd. 2. Teil. 1887. — *Ritzenthaler, M.*, Arch. intern. de Physiol. Vol. 24. 1924. L'Anaphylaxie du Cheval. — *Schick*, Diphtherie, in *Pfaundler-Schloßmann*. 2. Bd. — *Schultz, W.*, Einteilung, Verlauf, Entstehung u. Behandl. d. Purpuraerkrankungen. Arch. f. Kinderh. Bd. 78. 1926. — *Szontagh, F. v.*, Über die Diphtherie und einige mit diesem Problem zusammenhängende Fragen. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 113. H. 3/4. — *Unna, P.*, Über ein papulo-pustulöses Exanthem in einem Fall von Diphtheritis septica. Vierteljahresschrift f. Derm. u. Syph. H. 2. 1878. — *Wolters, Max*, Hauterkrankungen im Kindesalter. Handb. d. allgem. Path. d. Kindesalters. 2. Bd. 1. Abt.

II.

Die Behandlung des Scharlachs mit Rekonvaleszentenserum.

Von

Dr. PAUL BODE,

leitendem Arzt der Kinderstation des Deutschen Krankenhauses zu Riga, ehemaligem Oberarzt der Infektionsabteilung des James-Armitstead-Kinderhospitals daselbst.

Inhaltsübersicht.

Abkürzungen im Text: RS. für Rekonvaleszentenserum, SRS. für Scharlachrekonvaleszentenserum, MRS. für Masernrekonvaleszentenserum, NS. für Normalserum.

Vorwort.

Die Erforschung der Ätiologie des Scharlachs und das Streben nach einer spezifischen Serotherapie dieser Krankheit stehen heute im Vordergrunde des medizinischen Interesses. Denjenigen Forschern, welche sich um die Schaffung einer Serotherapie bemühen, schwebt als Vorbild die Heilserumbehandlung der Diphtherie vor, welche wir dem Genie eines *v. Behring* ver-

danken. Um tierisches antitoxisches Serum zu gewinnen, ist die sichere Kenntnis des Scharlacherregers erforderlich: die fehlende Kenntnis desselben und die daraus resultierende Unmöglichkeit, tierisches Heilserum zu gewinnen, läßt die therapeutische Anwendung des Serums von Scharlachrekonvaleszenten als logisch begründeten Notbehelf erscheinen. Nun ist uns in neuerer Zeit dank den Arbeiten der amerikanischen Forscher *G. F.* und *G. H. Dick* und *A. R. Dochez* ein tierisches antitoxisches Scharlachheilserum zugänglich gemacht worden. Die Akten über dieses Serum sind noch nicht geschlossen, wenngleich schon heute anerkannt werden darf, daß dasselbe therapeutisch wirksam ist, — vielleicht ist es dazu berufen, die RS.-Therapie des Scharlachs zu verdrängen, vielleicht auch nicht. Wenn es sich herausstellen sollte, daß der sogenannte Dick-Dochez-Streptokokkenstamm tatsächlich der Erreger des Scharlachs und nicht bloß ein Begleitbakterium ist, dann hätten die amerikanischen Forscher die Ätiologie der Skarlatina endgültig geklärt. Hoffen wir, daß es so ist.

Während diese Fragen noch im Fluß sind, dürften unsere Kenntnisse über die Wirksamkeit des SRS. schon einigermaßen abgeschlossen sein, so daß es mir berechtigt erscheint, in der vorliegenden Arbeit zusammenfassend alle diesbezüglichen Erfahrungen darzulegen. Das große Scharlachmaterial des James-Armitstead-Kinderhospitals zu Riga, über welches ich seinerzeit verfügen durfte, setzte mich in den Stand, in den Jahren 1913 und 1914 die Wirkung intramuskulärer Injektionen von SRS. auf den Verlauf des Scharlachs zu studieren. Ich begann diese Versuche, ohne Kenntnis von den *Reiß-Jungmann*schen Arbeiten zu haben. So kann ich ein hinreichend großes eigenes Beobachtungsmaterial ins Feld führen. Übrigens zeigen die Erfahrungen mit der Anwendung des SRS. bei allen Autoren eine so weitgehende Übereinstimmung, daß man heute wohl ein festumrissenes Bild dieser Therapie zu geben vermag.

Wie auch die weitere Entwicklung der spezifischen Behandlung des Scharlachs sein möge, — es wäre zu wünschen, daß bis zur völligen Lösung dieser Frage die SRS.-Therapie, welche bereits vielen Hunderten von Kindern das Leben gerettet hat, eine breite Anwendung in den Krankenhäusern finden möge.

I. Die Geschichte der SRS.-Therapie.

Die Therapie des Scharlachs mit RS. hat, wie jedes Verfahren, seine Geschichte. Es lohnt sich, näher auf diese ein-

zugehen, weil es in der Medizin kaum etwas Lehrreicheres gibt als die Entwicklung einer therapeutischen Methode von ihren Uranfängen her zu verfolgen. Gerade die anfänglichen Fehler und die damit verbundenen unausbleiblichen Mißerfolge, ferner die späteren Korrekturen und Modifikationen zeigen uns, daß der Entwicklungsgang eines Verfahrens immer ein sehr komplizierter ist und niemals in einer ungehemmten aufsteigenden Linie erfolgt.

Im Jahre 1897 versuchten *Weisbecker*, ein Landarzt in Hessen, und der berühmte Berliner Kliniker *Ernst v. Leyden* — unabhängig voneinander — zum ersten Male SRS. therapeutisch zu verwenden. Beide Forscher ließen sich von der Annahme leiten, daß sich im Serum der Rekonvaleszenten spezifische, gegen den Scharlach gerichtete Antikörper vorfinden. Diese Spekulation, welche uns heute so selbstverständlich und naheliegend erscheint, konnte erst auf dem Boden der durch *v. Behring* gemachten Entdeckung des Diphtherieheilserums entstehen: sowohl *Weisbecker*, wie *v. Leyden* geben an, daß *v. Behrings* geniale Tat den Anstoß zu ihren Versuchen mit dem SRS. gegeben hätte.

Wir wollen gleich hier festlegen, daß *die theoretische Grundlage der SRS.-Therapie in den Anschauungen der Ära Koch — v. Behrung — Ehrlich von der Spezifität der Krankheitserreger und der gegen diese gerichteten Antikörper wurzelt.*

Sowohl *Weisbecker*, wie *v. Leyden* betonen, daß die Gewinnung eines therapeutisch wirksamen RS. gerade bei solchen Infektionskrankheiten besonders aussichtsreich sein müßte, die — wie der Scharlach — eine dauernde Immunität hinterlassen. Zwischen *v. Leyden* und *Weisbecker* entstand ein kleiner Streit um die Priorität des Verfahrens, den wir heute nicht sehr ernst nehmen wollen, da der Gedanke der Ausnutzung der RS. nicht nur diesen beiden Forschern, sondern sogar früher einer ganzen Reihe anderer Autoren gekommen ist[1]).

---

[1]) *Huber* und *Blumenthal* erwähnen, daß bei mehreren Infektionskrankheiten im Blute menschlicher Rekonvaleszenten spezifische Immunstoffe nachgewiesen und im Tierexperiment erprobt worden sind, zuerst von *G.* und *F. Klemperer* und *Neißer* bei Pneumonie (von anderer Seite bestritten), ferner bei Typhus von *Chantemesse* und *Widal*, *Stern*, *Neißer*, *F. Klemperer*, *Pfeiffer*, *Kolle*, *Peiper*, *Beumer*, *Funk*, *Löffler* und *Abel*: bei Cholera von *Lazarus*, *Pfeiffer*, *Issajeff*, *Escherisch*, *Abel* und anderen. — Dementsprechend war auch, wie *Huber* und *Blumenthal* bemerken, das Blutserum von menschlichen Re-

Immerhin erfordert es die Gerechtigkeit, *Weisbecker* und *v. Leyden* als Begründer der SRS.-Therapie nebeneinander zu nennen. Der Arbeit von *Léorat* entnehme ich noch die Angabe, daß *Roger* im Jahre 1896 bei einem Scharlachfall 80 ccm defibrinierten Rekonvaleszentenblutes angewandt hat. Mit diesen Angaben glaube ich allen Prioritätsansprüchen gerecht geworden zu sein.

Die von *Weisbecker* und von *v. Leyden* und seinen Schülern *Huber* und *Blumenthal* inaugurierte SRS.-Therapie wurde von *Rumpel, Scholz* und *Burghart* fortgesetzt, geriet aber später wieder in Vergessenheit, wohl deshalb, weil die Heilerfolge zweifelhaft blieben. Von 1896/97 bis 1904 dauerte dieser erste Zeitabschnitt der SRS.-Therapie, welcher die Anfangsversuche umfaßt. Diese Periode ist dadurch charakterisiert, daß das SRS. subkutan und in kleinen Dosen von 5—20 ccm angewandt wurde.

Die Zeit der Vorversuche wurde im Jahre 1912 durch *Reiß* und *Jungmann* überwunden, welche die halbvergessene SRS.-Therapie in verdienstvoller Weise wieder ins Leben riefen, indem sie die Methode eingreifend änderten: mit der Arbeit von *Reiß* und *Jungmann* tritt die SRS.-Therapie in das Stadium eines erprobten klinischen Verfahrens, in eine zweite reifere Periode, welche wir zur Zeit durchleben. Das Charakteristische dieser Periode ist in erster Linie die Anwendung großer Dosen SRS. (40—100 ccm), dank denen der Heilwert des Verfahrens dargetan werden konnte. Neben der intravenösen Injektion, deren sich *Reiß* und *Jungmann* bedienten, wird in neuerer Zeit mit gleichem Erfolge die intramuskuläre Einspritzung des SRS. geübt (*Bode, Langer, Mironesco* und *Sager, Weaver, Zingher* und andere).

II. Übersicht und Kritik der Anfangsversuche.

Weisbecker (1897) hat im ganzen 5 Scharlachfälle mit SRS. behandelt: Wenn man der Beschreibung folgt, sieht man, daß es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um leichte Fälle gehandelt hat. Alle Fälle genasen. Die Menge des subkutan in-

---

konvaleszenten bereits früher mehrfach therapeutisch verwendet worden, so bei Pneumonie von *Neißer, Silva, Berzolo, Maragliano,* bei Typhus von *Hammerschlag* und von *Pollack,* bei Cholera von *Freimuth, Rumpf* und *Ransom,* bei akutem Gelenkrheumatismus von *Weiß* (entsprechende Literaturhinweise siehe bei *Huber* und *Blumenthal).* — Hier sei erwähnt, daß *Huber* und *Blumenthal* die RS.-Therapie außer dem Scharlach auch bei Masern, Pneumonie und Erysipel versucht haben, und daß *Weisbecker* gleichsinnige Experimente bei Masern, Typhus und Pneumonie anstellte.

jizierten SRS. betrug in allen Fällen 10 ccm; über die Art der Gewinnung des SRS. finden sich keine genaueren Angaben. Eine therapeutische Beeinflussung durch die Injektion ist nicht zu erkennen: eine Temperaturkurve zeigt nach der Injektion kritische Entfieberung. Die SRS.-Injektion geschah innerhalb der ersten 3 Krankheitstage.

Die Versuche von *Huber* und *Blumenthal* und von *v. Leyden* gehören zusammen, weil sie aus der gleichen Klinik stammen und mit der gleichen Technik ausgeführt wurden.

Huber und *Blumenthal* (1897) behandelten im ganzen 13 Scharlachfälle mit SRS. Da einer dieser Fälle eine Sepsis darstellte und damit aus der Betrachtung ausscheidet, verbleiben 12 reine Scharlachfälle der Beurteilung. Die SRS.-Injektion erfolgte am zweiten bis sechsten Krankheitstage, jedoch wurden die meisten Fälle innerhalb der ersten 4 Krankheitstage gespritzt. Die Serumdosen betrugen meist 20 ccm, nur einmal wurden 40 ccm gegeben[1]). Die Injektion wurde in allen Fällen subkutan ausgeführt. Wenn auch die therapeutischen Erfolge keineswegs eindeutig sind, darf doch vielleicht hervorgehoben werden, daß ein Patient, der am dritten Krankheitstage 20 ccm SRS. erhielt, am nächsten Tage kritisch entfieberte. Die beiden Autoren selbst glaubten in 3 Fällen einen günstigen Erfolg der Injektion konstatieren zu können. *Huber* und *Blumenthal* beobachteten, daß etwa in der Hälfte der Fälle unmittelbar nach der Injektion eine schnell vorübergehende Steigerung der Temperatur eintrat. (Diese Erscheinung ist später auch von *Reiß* und *Jungmann*, von *Koch*, von mir und anderen beobachtet worden und wird noch im Kapitel über das Verhalten der Temperatur nach der SRS.-Injektion besprochen werden.) Interessant ist ferner, daß in einem der Fälle das Bein, in welches die subkutane SRS.-Injektion erfolgte, dauernd von dem Exanthem freigeblieben ist.

Sehr kompliziert muß die Herstellung des SRS. genannt werden: Die durch Aderlaß gewonnene Blutmenge (100 bis 150 ccm) wurde sofort mit der gleichen Menge einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung vermischt, 1% Chloroform zugesetzt und das Gemenge nach mehrmaligem Schütteln oder Umrühren 24 Stunden stehen gelassen. Das ganze wurde durch sterile Leinwand leicht ausgepreßt und sodann durch sterilisierte Kieselgurfilter filtriert. So erhielten *Huber* und *Blumen*-

[1]) Diese Mengen beziehen sich nicht auf reines SRS., sondern auf das Filtrat eines Gemisches von Blut und Kochsalzlösung, so daß nach *Reiß* und *Jungmann* nur die Hälfte dieser Quantitäten auf reines SRS. zu beziehen wäre.



thal ein dunkelrotes klares Blutfiltrat, welches steril in kleinen luftdicht verkorkten Fläschchen aufbewahrt wurde. Mehrfach ausgeführte bakteriologische Prüfungen ergaben, daß das Filtrat keimfrei geblieben war. Die Verdünnung des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung wurde auf Grund der Versuche *Briegers* [1]) vorgenommen, welcher die Erfahrung gemacht hatte, daß Antitoxine sich besonders gut in dünnen Kochsalzsolutionen lösen. Die Blutentnahme bei den Rekonvaleszenten erfolgte zwischen dem 4. bis 21. Tage nach definitiver Entfieberung.

v. Leyden veröffentlichte im Jahre 1902 das Material von *Huber* und *Blumenthal* nochmals in ausführlicherer Weise unter Beifügung der Fieberkurven und berichtete über 3 weitere injizierte Scharlachfälle, welche in Heilung ausgingen. Die Injektion dieser 3 Fälle erfolgte am dritten und vierten Krankheitstage subkutan in einer Menge von 10—20 ccm Blutfiltrats. Ein Fall scheidet aus der Beurteilung aus, weil außer dem Scharlach noch eine Diphtherie vorlag und neben SRS. noch 1500 AE.-Diphtherieheilserum gespritzt wurden. Die übrigen 2 Fälle entfieberten lytisch.

Unabhängig von der *Leyden*schen Klinik behandelte *Rumpel* im Jahre 1903 39 schwere Scharlachfälle mit SRS. Als Spender wurden weibliche Rekonvaleszenten von 17—25 Jahren gewählt, welche keine Zeichen von Tuberkulose und Lues aufwiesen und einen mittelschweren Scharlach durchgemacht hatten. Es wurde besonders auf Streptokokkenfreiheit des Spenderblutes geachtet. Die Blutentnahme bei den Rekonvaleszenten erfolgte am 25. bis 35. Krankheitstage. Die Technik der Serumbereitung war folgende: Das einer Armvene entnommene Blut wurde eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann auf 48 Stunden auf Eis gestellt. Das abgestandene Serum wurde durch sterile Pipetten abgesaugt und in kleinen sterilen Kölbchen aufbewahrt. Die Injektion erfolgte subkutan in einer Menge von meist 20 ccm. — *Rumpel* behandelte nur schwerste Fälle. Im Gegensatz zu den Erfahrungen *v. Leydens* konnte eine Beeinflussung des Fiebers oder eine Abkürzung des Krankheitsverlaufes nicht beobachtet werden, auch im Auftreten der Komplikationen war ein Unterschied zwischen den unbehandelten und den mit SRS. injizierten Fällen nicht zu konstatieren. *Rumpel* meint, daß eine frühzeitige Injektion bessere Aussichten bietet als eine in späteren Tagen der Krankheit ausgeführte. Zusammenfassend kam *Rumpel* zu folgenden

[1]) Zit. nach *Huber* und *Blumenthal.*

Schlüssen: Gegen die durch den Streptokokkus bedingten und andere Nachkrankheiten war das SRS. ohne Einfluß, bei den unkomplizierten Scharlachfällen des ersten bis dritten Krankheitstages scheint das Serum von günstiger Wirkung zu sein, doch ist ein zwingender Beweis hinsichtlich der Temperaturherabsetzung und der Abkürzung des Scharlachprozesses nicht zu erbringen. Mithin muß der Standpunkt *Rumpels* dem SRS. gegenüber als nicht völlig ablehnend bezeichnet werden.

Scholz (1902) behandelte 9 Scharlachfälle mit SRS. Mit zwei Ausnahmen handelte es sich um leichte Fälle. Die Einspritzung erfolgte subkutan in einer Menge von 5—20 ccm. Die Blutentnahme erfolgte bei den Rekonvaleszenten einmal am 20., das andere Mal am 31. Krankheitstage. Das eine Mal wurde das Serum über Eis abstehen gelassen, das andere Mal zentrifugiert, dann in sterile Glasröhrchen eingeschmolzen. Einen therapeutischen Erfolg hat *Scholz* nicht gesehen, da weder die Temperatur noch der Krankheitsverlauf irgendeine Beeinflussung erkennen ließen

Burghart berichtet, daß er in 11 von 14 mit SRS. behandelten Fällen sehr befriedigende Resultate erzielt hätte.

Überblicken wir die Periode dieser Anfangsversuche, so müssen wir zugeben, daß nirgends ein eindeutiger therapeutischer Effekt erwiesen werden konnte. Daher konnte sich das Verfahren in dieser Gestalt auch nicht durchsetzen. *Heubner* nahm einen ziemlich ablehnenden Standpunkt ein: In der Diskussion zum Vortrage *v. Leydens* in der Gesellschaft der Charitéärzte in Berlin am 16. Januar 1902 machte er geltend, daß man weder über Toxin- noch Antitoxinbildung beim Scharlach etwas Sicheres wüßte. Außerdem wollte *Heubner* die therapeutischen Versuche mit SRS. nur auf schwerste Scharlachfälle beschränkt wissen, einmal deswegen, weil nur an diesen der Beweis günstiger Beeinflussung zu erbringen wäre, dann aber auch, weil man nur schweren Fällen gegenüber die Verantwortung der Anwendung menschlichen Serums übernehmen könne, da z. B. Bronchialdrüsentuberkulose und Syphilis bei den Spendern nicht immer mit Sicherheit auszuschließen wären. Auch in seinem Lehrbuche lehnte *Heubner* die SRS.-Therapie ab mit dem Hinweise, daß wir nicht wüßten, ob der Scharlach mit Toxinbildung einhergeht, auch wüßten wir nicht, ob die (erworbene) Scharlachimmunität durch die dauernde Anwesenheit von Antitoxin im Blute bedingt sei, und daß — selbst wenn dieses der Fall wäre — es noch sehr fraglich bliebe, ob kleine Mengen Rekon-

valeszentenblut so viel Antitoxin enthalten würden, um bei einem zweiten Organismus das hypothetische Gift zu binden. — Damit war dem Verfahren ein Urteil gesprochen worden, das nicht dazu angetan war, um zu weiteren Versuchen zu ermutigen. Heute sind wir in der Lage, anders über diese Frage zu urteilen. Niemand wird heutzutage daran zweifeln, daß der Scharlacherreger Toxine bildet, wie auch niemand die Annahme von der Anwesenheit von Antitoxinen im SRS. als vage Hypothese hinstellen würde.

Ich habe in einer früheren Arbeit bereits darauf hingewiesen, daß die Annahme *v. Leydens* von der Anwesenheit spezifischer Antikörper im SRS. zu Recht besteht. Somit sind sowohl *v. Leyden* wie *Weisbecker* theoretisch den richtigen Weg gegangen. Ihre Therapie hätte auch zu denselben klinischen Erfolgen geführt, wie sie später *Reiß* und *Jungmann* beschieden gewesen sind, wenn sie größere Dosen angewandt hätten. Es konnte natürlich von vornherein nicht sehr aussichtsreich sein, RS. in solchen Dosen zu spritzen, in welchen hochwertige Sera angewandt werden, deren Antitoxintiter künstlich in die Höhe getrieben ist, wie z. B. das *Behring*sche Diphtherieheilserum. Es muß aber erwähnt werden, daß *v. Leyden* selbst der Meinung gewesen ist, daß die Dosen des SRS. möglichst hoch gegriffen werden müßten, freilich scheint ihm als Höchstmaß 40 ccm vorgeschwebt zu haben, also dasselbe Quantum, welches bei *Reiß* und *Jungmann* die Minimaldosis darstellte.

Bei der Beurteilung der Anfangsversuche sollte nicht vergessen werden, daß zu jener Zeit jegliche Serumtherapie ein Novum war, daß *Weisbecker, v. Leyden* und die nachprüfenden Autoren vor der Anwendung größerer Dosen Serums, welche das bei der Einspritzung des Diphtherieheilserums übliche Maß um ein Vielfaches überschritten, zurückscheuten, weil sie sich dessen bewußt waren, daß jede Seruminjektion ein gewisses Risiko in sich birgt. Anerkannt muß werden, daß *v. Leyden* bereits die möglichst frühzeitige Injektion des SRS. in den ersten Krankheitstagen gefordert hatte.

Indem wir die Besprechung der Periode der Anfangsversuche mit SRS. schließen, *wollen wir anerkennen, daß Weisbecker, v. Leyden und seinen Schülern das unbestreitbare Verdienst gebührt, die SRS.-Therapie auf einer theoretisch richtigen Grundlage begonnen zu haben.*

III. Das ausgebaute Verfahren.

1. Die Arbeiten von Reiß und Jungmann und die von ihnen aufgestellten Leitsätze.

Die Arbeit von *Reiß* und *Jungmann*, durch welche der Grund zu der modernen SRS.-Therapie gelegt wurde, erschien im Jahre 1912. Wichtig festzustellen ist, daß diese beiden Autoren das Verfahren auf derselben theoretischen Grundlage aufbauten, wie die Initiatoren *Weisbecker* und *v. Leyden:* auch sie rechneten mit der Anwesenheit spezifischer Immunstoffe im Blute der Rekonvaleszenten. Freilich korrigierten sie den von ihren Vorgängern begangenen Fehler der kleinen Dosen und wählten — im Gegenteil — ganz bewußt relativ große Mengen SRS., nämlich 40—100 ccm. Sie begründeten dieses Vorgehen mit folgenden Worten: „Wir taten das deshalb, weil der Antitoxingehalt des menschlichen Serums da, wo wir ihn messen können, also insbesondere bei der Diphtherie, ein sehr geringer ist, verglichen mit den durch längere Vorbehandlung von Tieren erzielten Werten.“ *Reiß* und *Jungmann* verwandten Mischserum von mindestens drei Spendern, von der Vorstellung ausgehend, „daß je nach der Schwere der überstandenen Erkrankung und der Reaktionsfähigkeit des Organismus die Menge der supponierten Schutzstoffe verschieden ist“. Um die Applikation möglichst plötzlich zu gestalten, wählten *Reiß* und *Jungmann* die intravenöse Infusion des SRS. durch eine mit Schlauch und Trichter armierte Punktionsnadel.

Die Herstellung des SRS. geschah in der Weise, daß mehreren Scharlachrekonvaleszenten am Ende der 3. oder Anfang der 4. Krankheitswoche (18. bis 24. Krankheitstag) durch Aderlaß je 100—200 ccm Blut entnommen wurden. Die Darstellung des Serums geschah durch Zentrifugieren. Die Sera verschiedener, mindestens dreier Spender, wurden miteinander gemischt und die so erhaltenen Mischsera zu je 50 ccm in sterile Glasampullen eingeschmolzen, nachdem zu jeder Ampulle 5 Tropfen einer 5%-Karbolsäurelösung hinzugefügt worden waren. Jedes Spendereinzelserum wurde einer Prüfung auf Keimfreiheit (Kultur) und Freisein von Lues (Wassermannreaktion) unterworfen.

Der SRS.-Behandlung wurden nur schwere und schwerste Scharlachfälle von toxischem Charakter unterzogen, womit unter anderem die von *Heubner* gestellte Forderung erfüllt wurde. Die Injektionen wurden innerhalb der ersten 3 bis 4 Krankheitstage ausgeführt.

Betrachten wir nun die Resultate, welche *Reiß* und *Jungmann* erzielten: Zur Behandlung gelangten im ganzen zunächst 12 Fälle, davon genasen 10, während 2 ad exitum kamen. Von den Todesfällen betraf der eine ein 3½jähriges Kind, welches am 7. Krankheitstage 50 ccm SRS. intravenös erhielt, aber septisch wurde (im Blute fand sich der Streptococcus longus haemolyticus), der andere Fall betraf ein 2½jähriges Kind, bei dem es überhaupt fraglich war, ob ein Scharlach vorlag. Dieses Kind erhielt am 3. Krankheitstage 50 ccm SRS. intravenös und starb etwa 4 Stunden nach der Injektion: die Obduktion ergab Staphylokokkensepsis. Meines Erachtens scheiden diese beiden tödlich verlaufenen Fälle aus der Betrachtung aus, weil der eine Fall überhaupt fraglich quoad scarlatinam gewesen ist, während der andere bereits eine perfekte Scharlachsepsis darstellte. Bei den 10 genesenen Fällen konnten nun folgende Erscheinungen im unmittelbaren Anschluß an die Injektion beobachtet werden: Es trat kritischer oder schneller lytischer Temperaturabfall ein, das Sinken der Temperatur trat 2 bis 4 Stunden nach der Injektion ein, in 9 bis 14 Stunden post injectionem hatte die Temperatur die Norm erreicht. Der Fieberabfall betrug 2,0° bis 3,4°. Die Temperatur blieb normal oder stieg wieder in die Höhe, je nachdem, ob Komplikationen eintraten oder nicht. Gleichzeitig mit der Temperatur sank auch die Pulsfrequenz, und der unregelmäßige und flatternde Puls wurde kräftig und regelmäßig. Im Zusammenhang damit besserte sich das Verhalten des gesamten Kreislaufs, und es schwand die Zyanose. Auch die Atmung änderte sich im Sinne einer Besserung. Das Eindrucksvollste aber war die Beeinflussung des Sensoriums: „Somnolenz und Delirien wichen normalem physischem Verhalten.“ Während somit die primär-toxischen Erscheinungen des Scharlachs durch das SRS. entscheidend beeinflußt wurden, verhielten sich die Streptokokkenkomplikationen völlig refraktär.

Reiß und *Jungmann* stellten folgende Leitsätze für die SRS.-Behandlung auf: „Zunächst sollen nur schwere, und zwar reine Scharlachfälle injiziert werden. Die Injektion soll nicht später als am 4. Krankheitstage gemacht werden, besser natürlich noch früher. Die Injektion muß intravenös vorgenommen werden. Die Dosis beträgt mindestens 40 ccm für Kinder, 100 ccm für Erwachsene. Das Serum soll von solchen Patienten stammen, deren Scharlach ohne wesentliche Komplikationen verläuft. Der Blutspender muß, abgesehen von seinem Scharlach, gesund sein. Die Serumentnahme erfolgt Ende der 3. bis Anfang der 4. Krank-

heitswoche (ca. 18. bis 24. Krankheitstag). Die Verarbeitung geschieht nach dem oben eingehend dargestellten Verfahren. Das Serum muß kulturell steril sein. Selbstverständlich muß auch die Wassermannsche Reaktion negativ sein. Das Serum soll eine Mischung möglichst vieler Einzelsera darstellen, mindestens müssen drei Spender zu seiner Herstellung verwandt worden sein."

2. *Spätere Abänderungen des Reiß-Jungmannschen Verfahrens. Die intramuskuläre Injektion des SRS.*

Die nächsten nachprüfenden Arbeiten von *Koch, Rowe, Reiß* und *Hertz* u. a. bestätigten im wesentlichen die Erfahrungen von *Reiß* und *Jungmann.*

Außer der Nachprüfung der *Reiß-Jungmann*schen Arbeit wurden von den späteren Autoren auch gewisse Abänderungen des Verfahrens vorgenommen, welche im Abschnitt über die Technik der SRS.-Therapie nähere Erwähnung finden werden.

Neben der intravenösen Methode setzte sich sehr bald die intramuskuläre Injektionsweise durch, welche ich bereits 1913 in Anwendung brachte. Während in Deutschland die intravenöse Injektion des SRS. bevorzugt wird (*Glaser, Moog*), wird in Amerika größtenteils mit intramuskulären Einspritzungen gearbeitet (*Weaver, Zingher*). Die therapeutische Gleichwertigkeit beider Methoden steht außer Zweifel (eigene Erfahrungen, *Langer*), so daß wir berechtigt sind, in unserem Bericht über die Erfolge der SRS.-Therapie beide Modifikationen gemeinsam zu besprechen. Die oben angeführten Leitsätze, welche von *Reiß* und *Jungmann* für die SRS.-Behandlung aufgestellt worden sind, sollten stets berücksichtigt werden, mit der einzigen Einschränkung, daß die intravenöse Injektion mit Erfolg durch die intramuskuläre Methode ersetzt werden kann. —

3. *Die Indikationen zur SRS.-Injektion, der Zeitpunkt der Injektion. Dosierung des SRS.*

Eine Indikation zur Einleitung der SRS.-Behandlung bietet jeder Scharlachfall der ersten Krankheitstage, falls er toxische Symptome schwererer Art aufweist. In Betracht kommen also namentlich solche Fälle, die schwerere Beeinträchtigung des Sensoriums, Prostration oder Anzeichen von Kreislaufschwäche zeigen. Von der Behandlung sind auch deutlich mischinfizierte Fälle keineswegs auszuschließen, falls sie innerhalb der ersten Krankheitstage zur Beobachtung des Arztes gelangen.

Reiß und *Jungmann* empfahlen, die Injektion nicht später als am 4. Krankheitstage zu machen. *Koch* rät, die Injektion nicht später als am 2., *Krause* nicht später als am 3. Krankheitstage auszuführen. Ich machte die Erfahrung, daß die SRS.-Injektion — am 1. Krankheitstage ausgeführt — eine geradezu kupierende Wirkung auf den Verlauf des Scharlachs erkennen läßt, ferner konnte ich mich davon überzeugen, daß man bis zum 3. Krankheitstage noch sehr sichere Resultate erhält, während dieselben am 4. oder 5. Tage nach Beginn des Scharlachs unzuverlässiger sind.

Kling und *Widfelt* konnten an einem großen Krankenmaterial zeigen, daß der Prozentsatz der in Heilung ausgehenden Fälle desto geringer ausfiel, je später die Injektion ausgeführt wurde, so ergaben die am 2. Tage gespritzten Fälle eine Heilungsziffer von rund 93%, während die am 5. Tage injizierten nur 50% Heilungen brachten.

Aus dem Dargelegten folgt, daß die SRS.-Behandlung so früh als irgend möglich einzusetzen hat, eine Forderung, die — wie bereits erwähnt — schon *v. Leyden* aufgestellt hatte.

Die Mengen des zu injizierenden SRS. müssen verhältnismäßig große sein, weil das RS. relativ arm an Immunstoffen ist, verglichen mit den künstlichen Heilseris. *Reiß* und *Jungmann* empfahlen, bei Kindern mindestens 40 ccm, bei Erwachsenen mindestens 100 ccm in Anwendung zu bringen. Mir scheint, daß man bei dieser Vorschrift bleiben sollte, wenn auch einzelne Autoren gelegentlich mit geringeren Dosen ausgekommen sind (*Langer*). Die Höhe der Dosis kann nach der Schwere des Falles und in Abhängigkeit von Alter und Größe des Kindes variiert werden.

IV. Die therapeutischen Wirkungen des SRS.

1. Der Einfluß auf die Temperatur.

Der schwere toxische Scharlach zeichnet sich bekanntlich immer durch eine sehr hohe, wenn nicht gar hyperpyretische Temperatur aus. Es gibt bei dem Scharlach niemals den Zustand der kachektischen Apyrexie, wie wir ihn bisweilen bei anderen Infektionen sehen. Der Einfluß des SRS. auf die Temperatur darf selbstverständlich nicht unabhängig von allen anderen antitoxischen Wirkungen desselben betrachtet werden, doch nimmt er insofern eine Sonderstellung ein, als er objektiv auf der Temperaturkurve meßbar ist, während alle übrigen durch das SRS. hervorgerufenen Änderungen im Krankheitsbilde nur

beschreibend dargestellt werden können. In der deutschen Literatur findet immer wieder die Arbeit von *Klose*[1]) Erwähnung, welcher darauf hinweist, daß man bei Scharlach gar nicht so selten (angeblich bis zu 18% der Fälle) spontane kritische Entfieberungen beobachten könne. Im Gegensatz hierzu haben *Reiß* und *Jungmann* bei unbehandelten Fällen nur in 1% kritische Entfieberungen gesehen. Nach *Pirquet*[1]) kommen kritische Spontanentfieberungen nur bei leichten Scharlachfällen vor. Bei einer Durchsicht von rund 3000 Scharlachfieberkurven des James Armitstead-Kinderhospitals zu Riga habe ich kritische Entfieberungen nur in 1% der unbehandelten Fälle gefunden, und auch das nur bei ganz leichten, abortiven Verlaufsformen. Dieses Resultat stimmt somit mit den Erfahrungen von *Reiß* und *Jungmann* und von *Pirquet* völlig überein. Spontane kritische Entfieberungen bei schwereren Scharlachfällen habe ich niemals erlebt und bezweifle ein derartiges Vorkommnis überhaupt. Die spontane Entfieberung geschieht beim Scharlach typischerweise lytisch. Deshalb ist die kritische Entfieberung bei den mit SRS. behandelten Fällen als direkte Serumwirkung zu betrachten.

Reiß und *Jungmann* erzielten in ihren 10 diskutablen Fällen größtenteils (die beiden Autoren selbst meinen allerdings „stets") kritischen Abfall des Fiebers. Auch alle übrigen nachprüfenden Arbeiten zeigen einen hohen Prozentsatz kritischer Entfieberungen nach SRS.-Anwendung. — Unter meinem eigenen Material von 30 injizierten Fällen finde ich 9mal Krisis, 6mal schnelle Lysis, 11mal Remission mit anschließender Lysis und 4mal Remission allein. Unter Krisis ist ein Temperatursturz zur Norm im Laufe von 12—24 Stunden zu verstehen, unter schneller Lysis — eine Entfieberung — im Laufe von 36 bis 48 Stunden.

Auf Grund meiner Beobachtungen stellte ich *4 Typen des durch das SRS. bedingten Temperaturverlaufes auf: 1. Krisis, 2. tiefe Remission, 3. schnelle Lysis* und *4. tiefe Remission mit anschließender Lysis.*

Die kritischen Entfieberungen stellen gelegentlich Temperaturstürze von ganz bedeutenden Ausmaßen dar: so fiel die Temperatur bei einem meiner Fälle nach der SRS.-Injektion von 41,7° auf 37,7° im Laufe von 12 Stunden, also um volle 4°. *Koch* beobachtete sogar einen Temperatursturz von 4,3°. Die kritische Entfieberung erfolgt stets unter gleichzeitiger Besse-

[1]) Zit. nach *Reiß* und *Jungmann*.

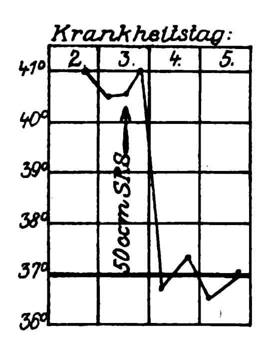


Abb. 1. Kritische Entfieberung. Genesung. Reaktiver Temperaturanstieg nach S.R.S.-Injektion. 11jähriger Knabe.

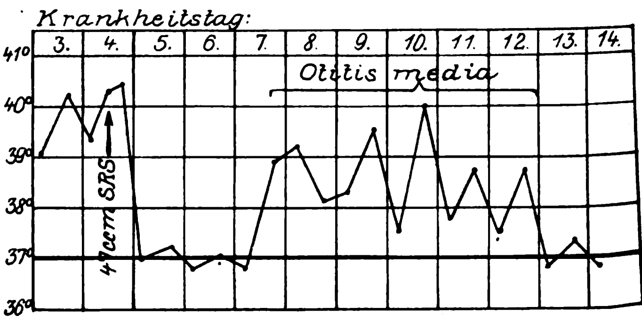


Abb. 2. Zunächst kritische Entfieberung. Wiederanstieg der Temperatur infolge Streptokokkenkomplikation. Genesung. 11jähriges Mädchen.

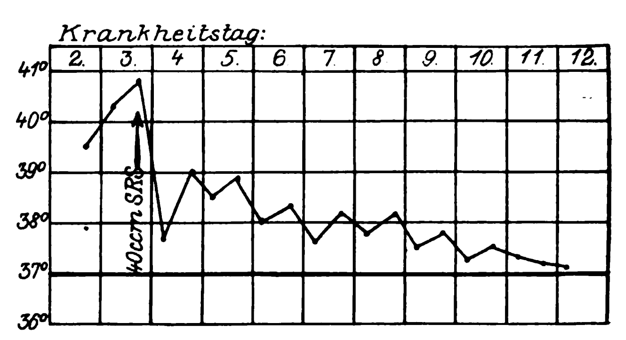


Abb. 3. Tiefe Remission mit anschließender Lysis. Genesung. 8jähriger Knabe.

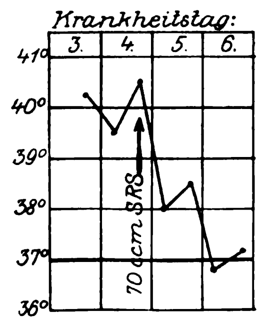


Abb. 4. Schnelle Lysis. Genesung. 12jähriges Mädchen.

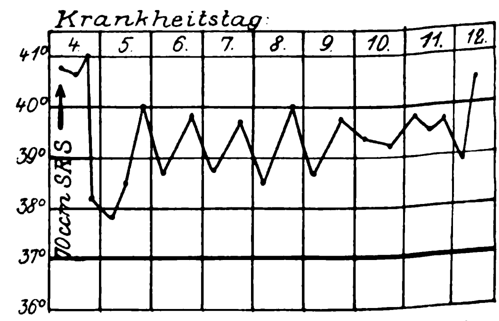


Abb. 5. Tiefe Remission. Scharlachsepsis. Tod am 17. Krankheitstag. 3½jähriges Mädchen.

rung des Allgemeinbefindens, unter leichten, nie profusen Schweißen und ohne Kollapserscheinungen[1]). Man darf annehmen, daß eine kritische Entfieberung nach SRS.-Injektion immer darauf hinweist, daß eine prompte Entgiftung des erkrankten Organismus erfolgt ist, und daß zunächst noch keine störenden Komplikationen eingetreten sind. Diese Temperatureffekte sind zuweilen außerordentlich imponierend.

Tiefe Remissionen allein — ohne anschließende Entfieberung — sehen wir vor allem in jenen Fällen, wo schwere Streptokokkenkomplikationen das Feld beherrschen, oder wo es gar bereits zu einer Streptokokkensepsis gekommen ist. Es ist aber bemerkenswert, daß auch in diesen Fällen das SRS. seinen Einfluß auf die toxische Komponente so weit geltend zu machen vermag, daß, außer der flüchtigen Temperaturherabsetzung, auch eine — leider nur vorübergehende — Besserung des Allgemeinbefindens eintritt (*Bode, Birkhaug, Weaver*).

Weniger auffallend und eindrucksvoll als die kritische Entfieberung ist die schnelle Lysis des Fiebers nach der SRS.-Einverleibung: Daß auch hier das Serum es ist, welches den Temperaturabstieg bewirkt, geht daraus hervor, daß letzterer sich unmittelbar an die Injektion anschließt und ebenfalls mit einer unverkennbar günstigen Zustandsänderung des Kranken einhergeht. Auch in diesen Fällen erfolgt die Entfieberung weit früher, als man es bei der Schwere des Krankheitsbildes ohne SRS.-Anwendung erwarten könnte.

Sehr charakteristische Fieberkurven bieten jene Fälle dar, wo es zu einer tiefen Remission mit anschließender Lysis kommt. Derartige Kurven, wie Abb. 3, kommen bei Spontanentfieberungen des Scharlachs schwerlich vor. Auf allen Temperaturkurven zeichnet sich der Effekt der SRS.-Injektion in scharfer Weise ab und fällt auch dem uneingeweihten Betrachter sofort auf.

Etwa ½—1 Stunde nach der Injektion tritt in der Mehrzahl der Fälle ein Temperaturanstieg von ca. 0,5° ein, welcher ungefähr 1 Stunde lang anhält, und dem alsdann der Temperaturabfall folgt. Diese Temperaturerhöhung beobachteten bereits *Huber* und *Blumenthal* in etwa der Hälfte ihrer Fälle; auch *Reiß* und *Jungmann, Koch* u. a. erwähnen diese Temperatursteigerung im unmittelbaren Anschluß an die SRS.-Injektion. Ich beobachtete dieselbe Erscheinung im Anschluß an die intramuskuläre Einverleibung von SRS. Es handelt sich wohl um ein Resorptionsfieber.

[1]) Über Kollaps als Nebenwirkung des SRS. cf. Abschnitt VI.



Der Temperaturabfall beginnt nach intravenöser SRS.-Injektion nach 2—4 Stunden (*Reiß* und *Jungmann*), nach intramuskulärer nach 2½—4 Stunden (*Bode*) oder auch nach 2 bis 3 Stunden (*Weaver*). Wenn es auch hier auf eine halbe Stunde mehr oder weniger nicht ankommt, darf doch festgestellt werden, daß der Temperatureffekt bei der intramuskulären Injektion kaum später in Erscheinung tritt als bei der intravenösen. Auch die Beendigung des Fiebers erfolgt bei beiden Methoden der SRS.-Injektion in annähernd gleicher Zeit: wir finden die Temperatur zur Norm zurückgekehrt — bei intravenöser Applikation des SRS. nach 9—14 Stunden (*Reiß* und *Jungmann*), resp. nach 6—22 Stunden (*Koch*) —, bei intramuskulärer Injektion nach 12—22 Stunden (*Bode*). Wenn die Temperatur nicht kritisch fällt, sondern in Form einer schnellen Lysis oder einer Remission mit anschließender Lysis, dann dauert es bis zur völligen Entfieberung eben nicht 24 Stunden, sondern 48 Stunden oder weit länger.

Schon *Reiß* und *Jungmann* erwähnen, daß einige Zeit nach dem Fieberabfall hier und da eine kleine Fieberzacke auftrat, ehe die Temperatur endgültig in normalen Grenzen verharrte: „Stärkere und länger dauernde Fieberrückfälle traten in allen Fällen nur bei Vorhandensein von Komplikationen auf, als deren häufigste eine Verschlimmerung der weiter bestehenden Angina zu verzeichnen war. Einmal gab ein Tonsillarabszeß, einmal eine Otitis media, ein anderes Mal ein Scharlachrheumatoid die Ursache dafür ab. Den primären Temperaturabfall nach der Injektion — das muß besonders betont werden — verhinderten jedoch solche Komplikationen nicht."

Koch erwähnt, daß die Temperatur, nachdem sie zu einem Minimum gesunken, sich vorübergehend noch einmal zu erheben pflegt. Ferner macht dieser Autor darauf aufmerksam, daß die Besserung des Allgemeinzustandes sich nicht immer proportional der Temperaturkurve vollzieht. Die allgemeine Besserung kann nach *Kochs* Erfahrungen bei unvollständiger Entfieberung unter Umständen ausgesprochener sein als bei vollständiger.

Weaver beobachtete, daß die Temperatur nach dem Abfall selten völlig zur Norm absinkt, sondern meistens ein wenig über der Norm stehen bleibt. Gewöhnlich erfolgt nach dem Temperaturabfall ein erneuter mäßiger Anstieg, wonach das Fieber lytisch wieder abfällt. *Weaver* meint, daß der Temperatureffekt desto ausgeprägter ist, je früher das SRS. injiziert wird.

Nach meinen Erfahrungen kommt ein gänzliches Ausbleiben des Temperatureffekts nach der SRS.-Injektion so gut wie gar nicht vor; gelegentlich ist aber die Beeinflussung des Fiebers keine ganz befriedigende: das geschieht in jenen Fällen, wo die SRS.-Dosis zu klein gewählt oder das SRS. an und für sich vielleicht nicht sehr wirksam war, so daß keine volle Entgiftung zustandekommen konnte, oder aber besonders dann, wenn frühzeitig einsetzende Streptokokkenkomplikationen den definitiven Temperaturabfall stören.

Die Anwendung des SRS. setzt uns gelegentlich in den Stand, auf der Temperaturkurve toxische und septische Prozesse getrennt zu verzeichnen: so zeigt die Kurve 2 sehr anschaulich, wie durch die SRS.-Injektion die toxische Fieberperiode jäh beendet wird, und wie dann 2 Tage später durch eine Streptokokkenkomplikation (Otitis media) ein erneuter Fieberanstieg zustande kommt: es kann keinem Zweifel unterliegen, daß ohne SRS.-Anwendung beide Fieberperioden ohne deutliche Trennung ineinander übergegangen wären. Derartige Kurven sind eine Illustration der Tatsache, daß das SRS. seinen heilenden Einfluß im wesentlichen nur auf die toxische Komponente des Scharlachs ausübt.

2. *Der Einfluß auf den Allgemeinzustand, das Sensorium, den Kreislauf und die Atmung.*

Die Kennzeichen des schweren toxischen Scharlachs sind bekanntlich — außer der hyperpyretischen Temperatur — eine zunehmende Kreislaufschwäche und die Benommenheit des Sensoriums: diese beiden Erscheinungen tragen progredienten Charakter und führen den unbehandelten Scharlachfall meistens dem unabwendbaren Ende entgegen. Das sonst vielfach gebrauchte Wort „Herzschwäche“ ist hier lieber durch den Ausdruck „Kreislaufschwäche“ zu ersetzen, denn das Herz selbst ist nicht der einzige Angriffspunkt des Scharlachtoxins: es wird im Gegenteil das Gefäßsystem als Ganzes von der Vergiftung betroffen, und am stärksten vielleicht gerade die vasomotorischen Zentren. Bei dem Scharlach gehört daher die Intoxikation des Zentralnervensystems aufs engste mit der Kreislaufschwäche zusammen. Ebenfalls zentral bedingt erscheint die bei den schweren toxischen Scharlachfällen zu beobachtende Beeinträchtigung der Atmung.

Weaver weist mit Recht darauf hin, daß die günstigen Veränderungen, welche im gesamten Krankheitsbilde nach der

SRS.-Injektion festzustellen sind, von allen Beobachtern mit großer Übereinstimmung geschildert werden. Zu den Schilderungen, welche wir *Reiß* und *Jungmann* verdanken, ist nicht viel hinzuzufügen. *Reiß* und *Jungmann* unterstreichen besonders „die Regelmäßigkeit in dem Verhalten des Scharlachs nach der Injektion des SRS.". — Die Veränderungen des Sensoriums nach der SRS.-Injektion werden von diesen beiden Autoren folgendermaßen beschrieben: „Somnolenz und Delirien wichen normalem psychischen Verhalten; das subjektive Krankheitsgefühl verschwand mit dem Abfall der Temperatur; tags zuvor schwerkranke Kinder wurden am Morgen im Bette sitzend und spielend angetroffen." Ich konnte mich gleichfalls davon überzeugen, daß Kinder, welche in wilden Delirien um sich schlugen, einige Stunden nach der Injektion in einen tiefen Schlaf versanken, aus dem sie völlig klar — wenn auch noch matt und angegriffen — erwachten; andere Kinder, welche in tiefem Sopor dalagen, erlangten das Bewußtsein nach etwa 12 Stunden wieder, saßen aufrecht in ihrem Bett und beantworteten an sie gerichtete Fragen völlig vernünftig, — in diesen Fällen konnte ich eine absolute Amnesie bezüglich der Ereignisse vor der Injektion feststellen.

Reiß und *Hertz* fassen ihre Beobachtungen in folgende Worte zusammen: „Wir haben es mehrmals erlebt, daß Patienten, die in vollständiger Benommenheit oder in Delirien gelegen hatten, 12 Stunden später von selbst zu spielen anfingen, nach Büchern verlangten oder Briefe schrieben. Zuweilen war der Umschlag der Psyche zwar nicht so vollständig, es blieben trotz Absinken der Temperatur und Verschwinden der Kreislaufstörung, Verwirrtheitszustände zurück; diese trugen jedoch einen völlig anderen, weniger beängstigenden Charakter. Statt wirrem, leisem Vorsichhinreden, Ausstoßen von unartikulierten Lauten, Flockenlesen traten bestimmte Wahnvorstellungen mit schwer abzulenkenden Willensäußerungen auf (z. B. die Vorstellung auf dem Bahnhof zu sein und nach Hause fahren zu wollen). Auch diese Anomalien verschwanden dann nach 1 bis 2 Tagen." Diese Darstellung von *Reiß* und *Hertz* betrifft zum Teil Erwachsene; bei Kindern habe ich niemals Verwirrtheitszustände gesehen, welche den nach der SRS.-Injektion erfolgten Temperaturabfall überdauert hätten. In weniger schweren Fällen findet eine deutliche Hebung des subjektiven Befindens statt, so berichten *Kling* und *Widfelt*: „Wenn die Patienten nicht besinnungslos gewesen sind und über ihren Krankheits-

zustand urteilen konnten, so haben sie selbst die rasche Veränderung beschreiben können. Die Müdigkeit, die Kopfschmerzen und die Schmerzen im ganzen Körper waren nach dem Erwachen vollständig fort.“

Rehder hebt mit Recht die Bedeutung des tiefen Schlafes hervor, in welchen die Patienten entweder gleichzeitig mit dem durch die SRS.-Injektion bewirkten Temperaturabfall und unabhängig von der Tageszeit oder aber erst zu Beginn der üblichen Schlafenszeit verfallen. Dieser Schlaf wird selbst durch die tagsüber auf den Krankenstationen unvermeidlichen Geräusche nicht gestört. Diejenigen Patienten, welche „vorher infolge großer Kopf- und Halsschmerzen oder anderer Krankheitsbeschwerden nur für Augenblicke Ruhe finden konnten“, schildern nach dem Erwachen den Schlaf als besonders wohltuend. „Dieser Schlaf ist in allen Fällen, wo er zur Beobachtung kommt, als ein sicheres Zeichen einer zu erwartenden guten Serumwirkung aufzufassen, denn die Stunden, welche ihm, meist am Morgen darauf, folgen, sind klinisch diejenigen, welche am auffallendsten die Veränderungen des Gesamtzustandes zu Gesicht bringen.“

Ich konnte bei einem Falle von Scarlatina toxica gravissima, der einen 12jährigen Knaben betraf, die Beobachtung machen, daß am 3. Krankheitstage aufgetretene tonisch-klonische Krämpfe bald nach der SRS.-Injektion sistierten.

Zusammenfassend dürfen wir sagen, daß *schwere Intoxikationen des Zentralnervensystems beim Scharlach durch die Anwendung des SRS. mit großer Regelmäßigkeit und Sicherheit behoben* werden können. Die Wiederherstellung des verlorenen Bewußtseins erfolgt durch das SRS. mit einer Promptheit, welche geradezu verblüffend genannt werden darf.

Nicht weniger sicher ist die durch die SRS.-Injektion bewirkte *Behebung der Kreislaufschwäche.*

Reiß und *Jungmann* fanden ein sehr bezeichnendes Verhalten des Pulses nach der SRS.-Injektion: „Die Pulszahl ging stets kurz nach der Injektion gleichmäßig mit der Temperatur herunter, so daß unmittelbar auf den frequenten Scharlachpuls am folgenden Tage der langsame Rekonvaleszentenpuls erschien. Namentlich veränderte sich der Charakter des Pulses in auffälliger Weise. Auch in den schwersten Fällen, in denen auf der Höhe der Krankheitserscheinungen der Puls unregelmäßig und flatternd war, wurde er mit oder kurz nach dem Fieberabfall kräftig und regelmäßig.“ Man kann stets beobach-

ten, daß die Pulskurve parallel der Temperaturkurve sinkt, so fanden beispielsweise *Kling* und *Widfelt* nach der Injektion eine Pulsfrequenz von unter 100 Pulsschlägen pro Minute, während vorher eine solche von 140—160 bestanden hatte. Neben der *Abnahme der Frequenz* ist stets eine *Besserung der Qualität des Pulses* zu beobachten: derselbe wird nach der SRS.-Injektion kräftig, voll und regelmäßig. Als Ausdruck der Besserung des Kreislaufs ist das *Schwinden der Zyanose* der Kranken anzusehen. Besonders augenfällig ist diese Erscheinung am Exanthem: hier sehen wir die zyanotische Färbung einer frischen Röte Platz machen. Man muß annehmen, daß sich der Tonus der peripheren Gefäße nach der SRS.-Injektion hebt, und daß wohl auch der Blutdruck ansteigt, obgleich leider bisher genauere Untersuchungen in dieser Richtung fehlen.

Wie bereits *Reiß* und *Jungmann* berichten, findet auch eine Besserung der Atmung statt, falls diese vor der Injektion beeinträchtigt erschien. Die bei dem schweren toxischen Scharlachfall zuweilen auftretende „große Atmung" habe ich nach der Injektion zurückgehen und dem normalen Atmungstypus Platz machen gesehen. *Die Atemfrequenz geht parallel der Temperatur- und Pulskurve zurück.*

3. Der Einfluß auf das Exanthem und die Schuppung.

Die Angaben der verschiedenen Autoren, bezüglich der Einwirkung der SRS.-Behandlung auf Exanthem und Schuppung sind sehr widersprechend.

Reiß und *Jungmann* geben an, daß das Exanthem in einigen Fällen unmittelbar nach dem der Injektion folgenden Temperaturabfall abgeblaßt sei: die Hautröte sei spätestens am zweiten Tage nach der Injektion verschwunden, die Haut habe frühzeitig zu schuppen begonnen. *Rowe* beobachtete ein schnelles Schwinden des Exanthems 24 Stunden nach der Injektion, derselbe Autor meint, daß die Schuppung bei den injizierten Fällen schwächer aufgetreten sei als bei den unbehandelten Fällen und einige Male gänzlich gefehlt habe. Im Gegensatz dazu konnte *Koch* weder eine deutliche Einwirkung auf die Dauer des Exanthems, noch auf den Beginn der Schuppung durch das SRS. konstatieren, auch *Krause* sah bei injizierten und unbehandelten Fällen keinen Unterschied in der Dauer des Exanthems und des Schuppungsprozesses; die gleiche Angabe macht *Langer*. *Reiß* und *Hertz* geben an, daß das Exanthem nach der SRS.-Injektion mit gebesserter Zirkulation zuweilen deutlicher wurde, in

anderen Fällen hingegen abblaßte. *Rehder* fand, daß der Scharlachausschlag in vielen Fällen bereits 24 Stunden post injectionem verschwunden war, ebensooft aber auch unbeeinflußt blieb. Meine 30 injizierten Fälle zeigten folgendes Verhalten: in 24 Fällen blieb die Intensität des Exanthems unbeeinflußt, in einem Falle blaßte das Exanthem nach der Injektion ab, in einem anderen Falle verschwand es nach der Injektion, in zwei weiteren Fällen nahm es nach der Injektion zu, — in zwei am ersten Krankheitstage injizierten Fällen kam das Exanthem — anscheinend infolge der Injektion — nicht zur vollen Entwicklung, sondern blieb auf der Entwicklungsstufe stehen, welche es zur Zeit der Injektion erreicht hatte, um dann allmählich abzublassen. Die Schuppung blieb in meinen Fällen unbeeinflußt. Auch unter den amerikanischen Autoren besteht in dieser Frage keine Einigkeit: während *Zingher* ein frühes Erlöschen des Ausschlages nach der Injektion angibt, fand *Birkhaug* keine merkliche Beschleunigung im Abblassen des Exanthems nach der SRS.-Anwendung.

Zusammenfassend darf gesagt werden, daß die SRS.-Injektion am Exanthem keine regelmäßigen Einwirkungen ausübt, jedenfalls kann keine Rede sein von jenem deutlichen Auslöschen des Ausschlages, wie es nach intramuskulärer Anwendung des Dick-Dochez-Serums eintritt. Ebensowenig kann eine Beeinflussung des Schuppungsprozesses durch das SRS. festgestellt werden, — es muß hier zudem daran erinnert werden, daß Beginn und Intensität der Schuppung auch bei unbehandelten Fällen in den weitesten Grenzen variieren.

4. *Der Einfluß auf das Blutbild.*

Die Untersuchungen, welche sich mit der Veränderung des Blutbildes unter dem Einflusse der SRS.-Injektion befassen, sind vorerst nur spärlich.

Reiß und *Jungmann* stellten in zwei Fällen Leukozytenzählungen vor und nach der Injektion an und konnten einen erheblichen Rückgang der Leukozytose als SRS.-Wirkung beobachten: in einem Falle sank die Leukozytenzahl nach der Injektion von 18900 auf 13500, in dem anderen Falle gar von 35800 auf 16700. *Langer* beobachtete, daß das weiße Blutbild bei starker Linksverschiebung sich nach der Injektion bald normalen Werten näherte, und daß die typische Scharlacheosinophilie früher auftrat als bei nichtinjizierten Fällen. Dagegen

konnte *Rehder* keinen wesentlichen Einfluß des SRS. auf das Verhalten der Eosinophilen feststellen.

Näher wurde das weiße Blutbild vor und nach der SRS.-Injektion von *Birkhaug* studiert: er fand, daß die Leukozytose 12 Stunden nach der Injektion im Mittel von etwa 20000 auf etwa 14000 zu sinken pflegt; ferner konnte er beobachten, daß bei komplikationslosen Fällen in einem Zeitraum von 7—10 Tagen nach der Injektion das verschobene Verhältnis zwischen der Zahl der polymorphkernigen Neutrophilen und der Zahl der Lymphozyten sich wieder ausglich, indem das vorherige starke Überwiegen der ersteren auf das gewöhnliche Maß zurückging.

Es lohnt sich, näher auf diese Untersuchungen einzugehen. *Birkhaug* teilt die genauen Krankengeschichten dreier mit SRS. behandelter Fälle unter Anführung des Verhaltens des weißen Blutbildes vor und nach der Injektion mit:

	Leukozytenzahl	Neutrophile %	Eosinophile %	Basophile %	Lymphozyten %	Monozyten %	Myelozyten %	Übergangsformen (%)	Blutplättchen
				Fall I. 4 jähriges Mädchen.					
Vor der Injektion	31 400	89	2	0	3	4	3	—	beinahe völlig fehlend
12 Stunden nach der Injektion	16 480	76	2	—	18	4	—	—	noch immer verringert
24 Stunden nach der Injektion	11 460	58	3	1	32	2	0	4	in normaler Anzahl
				Fall II. 4 jähriges Mädchen.					
Vor der Injektion	25 000	78	1	0	17	4	—	—	beinahe fehlend
Nach zwei Injektionen, welche keine wesentliche Besserung brachten	22 360	89	6	0	2	3	—	—	beinahe fehlend
				Fall III. 5 jähriges Mädchen.					
Vor der Injektion	31 860	64	0	—	32	4	—	—	stark vermindert
12 Stunden nach der Injektion	17 800	75	4	0	9	8	0	4	Zahl ansteigend
12 Stunden nach einer zweiten Injektion	11 360	65	3	2	17	9	2	2	in normaler Anzahl
Nach weiteren 2 Tagen	9 430	58	6	—	24	8	2	2	in normaler Anzahl

Alle drei Fälle stellten schwere toxische Formen des Scharlachs dar: es bestand aber außerdem eine starke Entzündung des Rachens, was auf eine Mischinfektion hinweist. Fall 1 und Fall 3 reagierten auf die SRS.-Injektionen mit einer prompten Besserung des Allgemeinzustandes und zeigen dementsprechend auch eine sehr deutliche Änderung des Blutbildes im günstigen Sinne; hervorzuheben ist hier vor allem der rasche Rückgang der Leukozytose und der Neutrophilie als solcher, ferner der Anstieg der Eosinophilen. Fall 2, welcher sich dem SRS. gegenüber ziemlich refraktär verhielt, wenn er auch — gleich den beiden anderen Fällen — in Genesung überging, zeigt auch in dem Verhalten seines Blutbildes keine wesentliche Beeinflussung durch die Injektion, nur das Ansteigen der Zahl der Eosinophilen darf als Plus gebucht werden.

Hier sei noch erwähnt, daß *Rowe* in 3 Fällen nach dem durch die SRS.-Injektion bewirkten Temperaturabfall keine *Döhle*schen Leukozyteneinschlüsse mehr finden konnte. Auch *Rehder* konnte bei vielen mit SRS. behandelten Fällen beobachten, daß die *Döhle*schen Einschlüsse ungefähr 24 Stunden nach der Injektion rasch an Zahl und Größe abnehmen, während sie sich bei unbehandelten schweren Scharlachfällen bis zum 8.—10. Krankheitstage zu halten pflegen.

Wenn auch die durch die SRS.-Behandlung bewirkten Veränderungen im weißen Blutbilde noch recht mangelhaft erforscht sind, so darf doch festgestellt werden, daß bereits einige positive Resultate vorliegen; als solche sind anzusehen: 1. der *Rückgang der Leukozytose* (ein günstiges Symptom bei gleichzeitiger Besserung des Allgemeinzustandes), 2. ein *beschleunigtes Eintreten der Scharlacheosinophilie.* Im übrigen bleibt der Forschung auf diesem Gebiete noch viel zu tun übrig.

5. Der Einfluß auf Komplikationen und Nachkrankheiten. Die Anwendung des SRS. im zweiten Kranksein und im Rezidiv des Scharlachs.

Unbefangene Beobachtung am Krankenbett hat dazu geführt, daß man bei dem Scharlach sehr bald zwei Prozesse zu unterscheiden lernte: den toxischen und den septischen. Zu den toxischen Erscheinungen rechnen wir das Fieber der allerersten Krankheitstage, das initiale Erbrechen, den Kopfschmerz, die Benommenheit, die Delirien, die allgemeine Prostration und die Depression des Kreislaufs. Nach den neueren Untersuchungen der amerikanischen Forscher *G. F.* und *G. H. Dick* und *Dochez* entsteht auch das Scharlachexanthem durch direkte Toxin-

wirkung. Im Gegensatz hierzu werden die schweren anatomischen Veränderungen im Rachen und sämtliche eitrigen Entzündungen im Verlaufe des Scharlachs (Otitis media, Mastoiditis, Lymphadenitis purulenta, Halsphlegmone, Vereiterung der Gelenke und der serösen Körperhöhlen, Endokarditis und ähnliches) zu den septischen oder Streptokokkenkomplikationen gezählt.

Bekanntlich haben *Pospischill* und *Weiß* die in den späteren Wochen des Scharlachs auftretenden Krankheitserscheinungen unter der Bezeichnung des „zweiten Krankseins" zusammengefaßt. Zu diesen Späterscheinungen gehört unter anderem die Nephritis postscarlatinosa, welche man als Nachkrankheit bezeichnet, womit zum Ausdruck kommen soll, daß ihre Entstehung eine Folge des primären Scharlachprozesses, nicht aber der sekundären Streptokokkeninfektion ist. Eine Nachkrankheit ist auch das zeitlich viel früher auftretende Scharlachrheumatoid (Scharlachrheumatismus), während die Stellung der meist zum Nephritistermin erscheinenden Lymphadenitis postscarlatinosa noch als unbestimmt gelten muß. Zu dem „zweiten Kranksein" müssen wir außer den bereits erwähnten Nachkrankheiten auch alle protrahierten Fieberzustände in den späteren Wochen des Scharlachverlaufes rechnen, deren eigentliche Ursache uns nicht bekannt ist, z. B. das Scharlachtyphoid *Heubners*.

Das Auseinanderhalten toxischer und septischer Vorgänge bei dem einzelnen Scharlachfall ist nicht immer leicht; so kann man bei schwer mischinfizierten Fällen — man denke z. B. an die pestähnliche Form *Heubners* — schwer entscheiden, ob die Besinnungslosigkeit und das hyperpyretische Fieber mehr auf Rechnung der Intoxikation oder der allgemeinen Sepsis zu setzen sei; andererseits lassen sich bei der Mehrzahl der Kranken septische und toxische Erscheinungen sehr wohl unterscheiden. Die septischen Symptome treten niemals vom ersten Krankheitstage an in Erscheinung, sondern folgen zeitlich den toxischen, wodurch der sekundäre Charakter der Streptokokkeninfektion besonders deutlich wird. Eine ausgesprochene Sepsis vor dem vierten Krankheitstage dürfte eine Seltenheit sein, — daher hatten die alten Ärzte recht, diesen Krankheitstag als maßgebend für Gunst oder Ungunst des weiteren Verlaufes anzusehen. Auch die Heilwirkungen des SRS. haben uns gezeigt, daß die Grenzziehung zwischen toxisch und septisch berechtigt war. Wir haben bereits gesehen, daß das SRS. alle toxischen Frühsymptome mit großer Sicherheit zum Verschwinden bringt,

wodurch die Heilung bedingt wird; wie sieht es nun mit der Beeinflussung der septischen Komplikationen durch das SRS.?

Reiß und *Jungmann* fanden, „daß das Serum völlig wirkungslos war gegen alle sekundären Veränderungen, die wir auf die Streptokokkeninfektion zu beziehen gewohnt sind. Die Beläge auf den Tonsillen, Drüsenvereiterung, Gelenkabszesse usw. verliefen völlig unbeeinflußt von der Verabreichung des RS.“. *Koch* gibt an, daß die septischen Komplikationen, wie Otitiden und Lymphadenitiden, genau so aufgetreten seien wie bei unbehandelten Fällen; doch räumt er ein, daß auch in der Spätperiode des Scharlachs, in der die lokalen Streptokokkeneinwirkungen das Bild zu beherrschen scheinen und bei septischen Formen eine gewisse günstige Beeinflussung zu konstatieren sei. *Koch* meint, daß durch das SRS. der komplizierte Scharlach wohl behandelbar ist, die Komplikationen selbst dagegen nicht behandelbar sind. *Rowe* betont die geringe Beeinflußbarkeit der Halserscheinungen durch das SRS., hat aber den Eindruck, als helfe dasselbe den Kranken, die Komplikationen leichter zu überwinden. Ich möchte mich dieser Ansicht anschließen: ich habe doch einige Male den Eindruck gehabt, daß schwere Rachenbeläge bei mischinfizierten Fällen unter dem Einfluß von SRS. schneller schwinden, als man es bei unbehandelten Fällen gewöhnt ist. Auch habe ich einmal bei einem 3jährigen Kinde im Frühstadium eines schweren Scharlachs gesehen, wie eine beginnende Noma infolge der SRS.-Injektion abheilte. *Birkhaug* bemerkt, daß auch wiederholte Injektionen von SRS. nicht imstande gewesen sind, septische Komplikationen zu verhindern, und daß bei Gegenwart dieser letzteren das SRS. den Allgemeinzustand der Kranken nicht wesentlich zu heben vermochte, obgleich auch in solchen Fällen ein rapides Abnehmen der Toxämie mit leichtem Sinken der Puls-Temperatur- und Atmungskurve zu verzeichnen gewesen ist. *Langer* fand, daß die Komplikationen bei den mit SRS. behandelten Fällen im allgemeinen einen leichten Verlauf nahmen, auch meint dieser Autor, dem SRS. eine gewisse günstige Beeinflussung der septischen Komponente zuschreiben zu können, „zumal auch bei einigen Fällen in späteren Wochen der Erkrankung ausgesprochen septische Komplikationen, wie z. B. Anginen mit schmierigen Belägen, die jeder anderen Behandlung trotzten, auch auf eine unspezifische Reiztherapie, wie Pferdeserum, Phlogetan und kolloidale Silberpräparate refrak-

tär blieben, durch RS. in Mengen von 20—40 ccm gut zu reagieren schienen".

Prinzing verglich 185 nichtinjizierte Scharlachfälle mit 97 mit SRS. behandelten bezüglich der bei beiden Kategorien auftretenden Komplikationen und Nachkrankheiten und stellte folgende Tabelle auf:

	Nichtinjizierte	Injizierte
Lymphadenitis colli	34,6 %	15,5 %
Otitis media	10,8 %	9,3 %
Glomerulonephritis	18,9 %	8,2 %

Prinzing kommt auf Grund dieser Zusammenstellung zu dem Schluß, daß unter dem Einfluß des SRS. besonders die Lymphdrüsen- und Nierenaffektionen eingedämmt zu werden scheinen, und daß demnach die SRS.-Therapie auch für die Scharlachfolgen gewisse Vorteile bietet.

Wir kommen damit zur Frage, welchen Einfluß die SRS.-Behandlung auf das Auftreten von Nachkrankheiten erkennen läßt. *Koch*, welcher bei seinem mit SRS. behandelten Scharlachmaterial neben verschiedenen Streptokokkenkomplikationen Rheumatoide als Nachkrankheit gesehen hat, betont, daß niemals eine Nephritis vorgekommen sei. Dagegen konnte ich bei meinen 30 injizierten Fällen 3mal abortive und 2mal schwere Nephritis beobachten. Auch *Rehder*, *Kling* und *Widfelt* erwähnen das Vorkommen schwerer Nephritiden. *Langer* gibt an, daß bei seinem Material Nachkrankheiten jeder Art aufgetreten seien.

Wenn ich die in der Literatur vertretenen Meinungen und meine eigenen Erfahrungen überschaue, so gelange ich zusammenfassend zu folgenden Schlüssen:

1. *Die Anwendung des SRS. schützt nicht vor dem Auftreten von Nachkrankheiten, weder vor dem Rheumatoid, noch vor der Nephritis;*
2. *die Anwendung des SRS. schützt nicht vor dem Auftreten von Streptokokkenkomplikationen, daher beobachtet man auch bei injizierten Fällen Otitiden, Lymphadenitiden, nekrotisierende Anginen, Gelenkeiterungen und ähnliches.*

Trotz diesen anscheinend völlig negativen Feststellungen wird *die Prognose* auch *der mischinfizierten Scharlachfälle durch die SRS.-Injektion gebessert:* freilich nicht durch eine direkte Beeinflussung der septischen Komponente, sondern durch Neutralisation der toxischen Komponente, wodurch der

Organismus in seinem Kampfe gegen die Krankheit entlastet wird. *Durch die Einverleibung des SRS. wird* meines Erachtens *in vielen Fällen die unheilvolle Verquickung toxischer und septischer Vorgänge bis zu einem gewissen Grade gelöst, so daß die Streptokokkenkomplikationen einen leichteren Verlauf nehmen,* als man es bei der Schwere des gegebenen Falles ohne SRS. erwartet hätte. Leider kommt es nicht so selten vor, daß mischinfizierte Fälle nach anfänglicher Besserung durch das SRS. dennoch einer allgemeinen Sepsis verfallen und sterben. Es sind das meist solche Fälle, bei denen die septische Komponente ungewöhnlich früh in Erscheinung tritt.

Wenn bisher mehr von der Möglichkeit oder Unmöglichkeit einer Verhütung der Nachkrankheiten und Komplikationen durch das SRS. die Rede gewesen ist, so ist es interessant, festzustellen, daß einige Beobachtungen dafür sprechen, daß gewisse Krankheitserscheinungen in den späteren Stadien des Scharlachs einer direkten therapeutischen Beeinflussung durch das SRS. unterliegen: so hat *Degkwitz* „bei 8 Fällen von Scharlach II, bei denen die Streptokokken nicht das Bild beherrschten, bei hochfieberhaften Drüsenschwellungen ohne Erweichungserscheinungen und bei hochfieberhaften Erscheinungen ohne Organbefund 50—60 ccm SRS. gespritzt und prompte Entfieberung erreicht. Die Besserung bestand, wie beim Scharlach I, lediglich in einer Beseitigung des hohen Fiebers und der Kreislaufschwäche, Dyspnoe und Benommenheit. Organbefund und weiterer Verlauf blieben unbeeinflußt“.

In demselben Sinne hat *de Rudder* die Indikationen zur Behandlung des Scharlachs wesentlich erweitert, indem er nachwies, daß man durch die intravenöse Injektion von 25—30 ccm SRS. hartnäckige Fieberzustände des zweiten Krankseins kupieren kann: es handelt sich um die von *Heubner* beschriebene Form des sogenannten Scharlachtyphoids mit Febris continua ohne Organbefund oder um intermittierende Fieberzustände mit Drüsenschwellungen.

Hierher gehört auch die *Anwendung des SRS. im Scharlachrezidiv,* welches gewiß keine häufige klinische Erscheinung darstellt und wohl noch seltener therapeutischer Eingriffe bedarf. Ich erinnere mich, im James-Armitstead-Kinderhospital in den Jahren 1913 und 1914 etwa 4 oder 5 Fälle von Scharlachrezidiv gesehen zu haben. Das Scharlachrezidiv trat meistens in der 4. Krankheitswoche auf. Einer dieser Fälle wies im Rezidiv sehr schwere toxische Erscheinungen auf — weit schwe-

rere, als zu Beginn des Scharlachs — und wurde durch eine intramuskuläre SRS.-Injektion in typischer Weise geheilt. Leider ist mir die Krankengeschichte dieses Falles abhanden gekommen, so daß ich keine näheren Angaben über diesen Fall machen kann. Da das echte Scharlachrezidiv eine Wiederholung des Frühstadiums darstellt, so erscheint es völlig begreiflich, *daß für die SRS.-Behandlung schwer toxischer Rezidive die gleichen Indikationen bestehen wie bei Scharlach I.*

6. Die Beeinflussung der Mortalität. Allgemeine Kritik der SRS.-Wirkung.

Zwei Faktoren sind es, welche die Mortalität des Scharlachs beherrschen: erstens die Zahl der schwer toxischen, sogenannten reinen Scharlachfälle, zweitens, die Anzahl der septischen Fälle oder überhaupt die Menge der septischen Komplikationen.

Die unbehandelten schwer toxischen Fälle (Scarlatina fulminans, Scarlatina gravissima) sterben in der ersten Krankheitswoche, und zwar nach *Heubner* am häufigsten innerhalb der ersten 3—4 Krankheitstage, seltener schon innerhalb der ersten 30—36 Stunden. Wichtig ist es jedenfalls, festzustellen, daß die Todesfälle an schwerstem toxischen Scharlach durchweg in die erste Krankheitswoche fallen. Nach *Heubner* sterben die Fälle von früher Sepsis gewöhnlich am 6., 7., 8. oder 9. Tage. *Heubner* versteht darunter diejenigen Fälle, wo der Krankheitsbeginn schwerere toxische Symptome aufweist und bereits sehr früh schwere Rachenerscheinungen, verbunden mit einer Halsphlegmone, auftreten und der Tod durch allgemeine Sepsis erfolgt. Gerade die Fälle der von *Heubner* als pestähnlich bezeichneten Form des Scharlachs (die Fälle mit der brettharten Halsphlegmone) sterben nach meiner Erfahrung zu Ende der ersten oder vielleicht noch häufiger zu Anfang der zweiten Krankheitswoche. Alle jenen Fälle dagegen, wo die Sepsis einen protrahierten Verlauf nimmt, ebenso die Fälle, welche im Anschluß an die Nephritis zugrunde gehen, belasten die Mortalitätsziffer der späteren Krankheitswochen.

Mit der Frage der Beeinflussung der Scharlachmortalität durch die SRS.-Behandlung haben sich am eingehendsten *Kling* und *Widfelt* befaßt, welche die Verhältnisse während einer Scharlachepidemie in den Jahren 1916 und 1917 in Stockholm studierten. Aus den Angaben der beiden schwedischen Autoren geht hervor, daß mit dem vollen Einsetzen der SRS.-Behand-

lung — bei gleichbleibendem Charakter der Epidemie — die Mortalität rapid abnahm.

Kling und *Widfelt* stellen die unbehandelten schweren Fälle (im ganzen 91) den mit SRS. behandelten (im ganzen 237) gegenüber und berechnen bei beiden Gruppen die Gesamtmortalität, die Zahl der frühen Todesfälle (Tod während der ersten Krankheitswoche) und die Zahl der späten Todesfälle (Tod jenseits der ersten Krankheitswoche) getrennt:

	Gruppe 1 (91 unbehandelte Fälle)	Gruppe 2 (237 mit SRS. behandelte Fälle)
Frühe Todesfälle	46 = 50,5 %	25 = 10,5 %
Späte Todesfälle	18 = 19,8 %	17 = 7,2 %
Gesamt	64 = 70,3 %	42 = 17,7 %

Aus dieser Tabelle geht mit genügender Deutlichkeit hervor, daß die Gesamtmortalität an Scharlach unter dem Einflusse der SRS.-Therapie ganz außerordentlich sinkt, und zwar findet eine erhebliche Herabsetzung der Zahl der späten und eine geradezu imponierende Verminderung der frühen Todesfälle statt. Diese frühen Todesfälle sind es aber gerade, welche — bei gehäuftem Vorkommen — einer Epidemie den Charakter der Malignität verleihen (*Kling* und *Widfelt*). Die Todesfälle der ersten Krankheitswoche sind — wie wir bereits erwähnt haben — in der Regel dem schwer toxischen Scharlach zur Last zu legen, und wir wissen, daß gerade dieser durch das SRS. prompt beeinflußt wird — insofern ist eine gute Übereinstimmung zwischen unseren bisherigen klinischen Erfahrungen und der *Kling-Widfelt*schen Statistik zu konstatieren. Die deutliche Verminderung der späten Todesfälle spricht meines Erachtens für die Richtigkeit der Annahme, daß die mit SRS. behandelten Fälle ihre Streptokokkenkomplikationen leichter absolvieren als die unbehandelten.

Langer konnte an seinem Material beobachten, daß nach Einführung der SRS.-Therapie die Scharlachmortalität von 5,47% auf 3,77% sank, wobei besonders zu betonen ist, daß die Epidemie keine Milderung, sondern im Gegenteil eine Zunahme septischer Komplikationen aufwies und die Zahl der Kleinkinder unter den Erkrankten eine größere war als vorher: während im Jahre 1923 (vor der Einführung der SRS.-Therapie) 11 Fälle an primär-toxischem Scharlach starben, kam im Jahre 1924 (nach Einführung der SRS.-Behandlung) nur ein Säugling zum Exitus, der bereits moribund eingeliefert worden

war, — die übrigen Todesfälle dieses Jahres entfallen auf septische Komplikationen, ein Fall erlag einer Verbrennung.

Mir scheint, daß die angeführten statistischen Daten doch eine deutliche Sprache zugunsten der SRS.-Therapie reden, und daß man wohl zu dem Schlusse berechtigt ist, *daß das SRS. namentlich durch die prompte Heilung der primär-toxischen schweren Scharlachfälle eine fühlbare Erniedrigung der Mortalität des Scharlachs bewirkt.*

Nachdem wir die therapeutischen Wirkungen des SRS. im einzelnen besprochen haben, sind wir in der Lage, über das gesamte Verfahren ein abschließendes Urteil zu fällen: die unzweifelhaften Heilerfolge, welche man mit der Anwendung des SRS. bei schweren toxischen Scharlachfällen erzielt, die prompte Entgiftung und die günstige, häufig außerordentlich imponierende Beeinflussung des ganzen schweren Krankheitsbildes geben uns das Recht, das SRS. als ein wertvolles Heilmittel zu bezeichnen, zumal seine Wirksamkeit auch durch eine Herabsetzung der Gesamtmortalität des Scharlachs dokumentiert wird. Bemerkenswert erscheint der Umstand, daß glatte Versager — die Verwendung von Mischserum und von großen Dosen vorausgesetzt — so gut wie nicht vorkommen, obgleich das SRS. kein standardisiertes Heilserum, sondern ein Naturprodukt mit schwankendem Antitoxingehalt darstellt. Die prompte und sichere antitoxische Wirkung des SRS. *in den ersten Krankheitstagen* macht die Annahme wahrscheinlich, daß zu dieser Zeit *das Scharlachtoxin noch sehr locker an die Zellen des erkrankten Körpers (vorwiegend an die Zellen des Zentralnerven- und Gefäßsystems) verankert* ist, — anders wäre die rasche Entgiftung und Restitution unter dem Einflusse der SRS.-Injektion nicht zu erklären.

Eine nicht wegzuleugnende Machtlosigkeit des SRS. gegenüber der septischen Komponente des Scharlachs, sowie seine Unfähigkeit, Nachkrankheiten und Komplikationen zu verhüten, muß leider zugegeben werden, doch sind derartige Eigenschaften von einem antitoxischen Serum billigerweise auch nicht zu verlangen. — Als Mangel des Verfahrens muß die begrenzte Erhältlichkeit des SRS. angesehen werden: dieser Umstand schließt die Anwendung des SRS. auf breiter Grundlage aus und beschränkt sie nur auf größere Krankenanstalten.

Zusammenfassend läßt sich der Heilwert des SRS. am besten mit den Worten *Langers* charakterisieren, welcher über dasselbe folgendermaßen urteilt: „Jedenfalls ist es ein ganz

ausgezeichnet wirksames Mittel gerade für jene Fälle schwer toxischer Scharlacherkrankung, wo wir sonst in beschämend niederdrückender Hilflosigkeit einem scheinbar unabwendbaren, rasch letal verlaufenden Krankheitsprozesse zusehen mußten."

V. Das wirksame Prinzip des SRS.

Wir haben bereits bei der Besprechung der Anfangsversuche darauf hingewiesen, daß sowohl *Weisbecker* als auch *v. Leyden* die Anwesenheit spezifischer Immunstoffe im SRS. als sicher annahmen, und daß auch *Reiß* und *Jungmann* derselben Ansicht gewesen sind. Obgleich die ganze SRS.-Therapie aus dieser Anschauung heraus ins Leben gerufen worden ist und sich auch praktisch vollauf bewährt hat, ist dennoch immer wieder von verschiedenen Seiten die spezifische Wirkungsweise des SRS. in Zweifel gezogen worden. Man hat sowohl von „allgemeiner Serumwirkung", als später — nach Einbürgerung der Proteinkörpertherapie — von Reizkörperwirkung gesprochen: beide Annahmen stempeln die Wirkungsweise des SRS. zu einer unspezifischen. Während man sich unter dem Ausdruck „allgemeine Serumwirkung" überhaupt nichts Präzises vorstellen kann, erscheint hier auch die Annahme einer Proteinkörperreizwirkung als gänzlich unhaltbar: bei einem schweren toxischen Scharlachfall, der nach Einsatz aller seiner Reserven mit der Intoxikation ringt, gibt es nichts mehr zu reizen, — ein stärkerer Reiz als das Scharlachtoxin, ist hier nicht gut denkbar, auch ist nichts von mangelnder Abwehrreaktion des erkrankten Organismus wahrzunehmen: schon die in diesen Fällen nie fehlende hyperpyretische Temperatur zeigt die Intensität des Abwehrkampfes an. Auch *Kleinschmidt* und *Degkwitz* lehnen diese Deutung ab.

Der Grund, warum viele Autoren immer wieder die Heilwirkung des SRS. als eine unspezifische hinstellen wollen, ist in den Erfahrungen zu suchen, welche mit der Anwendung von sogenannten Normalsera (NS.) bei der Behandlung schwerer Scharlachfälle gemacht worden sind. Der erste, welcher beim Scharlach unspezifisches, und zwar menschliches NS. anwandte, war *C. S. Engel*. Wichtiger sind die Arbeiten von *Moog, Rowe, Bennecke* und *Rehder*. Auch *Koch*, ferner *Reiß* und *Hertz* haben außer dem SRS. gelegentlich NS. angewandt. Ich habe in einer besonderen Arbeit die bisherigen therapeutischen Versuche mit sogenanntem NS. einer eingehenden Kritik unterzogen und habe

darauf hingewiesen, daß mit diesen Seris zwar unleugbare, den mit SRS. erzielten analoge Behandlungserfolge erzielt worden sind, daß aber kein Beweis dafür erbracht werden konnte, daß diese Normalsera nun auch wirklich frei von spezifischen Immunstoffen gewesen sind, da es sich in praxi nie mit absoluter Sicherheit feststellen läßt, daß der betreffende NS.-Spender in seinem Leben keinen Scharlach durchgemacht hat. *Ich betrachte es als im höchsten Grade wahrscheinlich, daß diejenigen Sera, welche als Normalsera bezeichnet worden sind, de facto Immunsera darstellten,* d. h. von solchen Personen stammten, welche früher einmal unerkannt oder gar unbemerkt Scharlach durchgemacht hatten. Den gleichen Verdacht hat vor mir schon *Ch. Krause* geäußert. Mit dieser Annahme stimmt die Tatsache gut überein, daß man zur Erzielung der gleichen therapeutischen Wirkung eines weit größeren Quantums des sog. NS. bedarf, als von dem SRS. nötig wäre: man kann diese Erscheinung zwanglos mit dem geringeren Gehalt des quasi-NS. an spezifischen Immunstoffen erklären, denn wir haben gute Gründe, anzunehmen, daß die Menge der spezifischen Immunstoffe desto geringer ist, je weiter die Infektion zurückliegt. Leider verfügen wir zurzeit noch über keine sichere Methode, welche uns in den Stand setzte, Träger von Scharlachschutzstoffen zu erkennen, so wie es uns dank der Schickschen Probe im gleichen Sinne bei der Diphtherie möglich ist. Der sog. Dicktest hat sich noch keine völlige Anerkennung zu erringen vermocht.

Ich muß mich strikt gegen die Ansicht einiger Autoren wenden, welche davon überzeugt sind, daß man bei der Behandlung schwerer Scharlachfälle mit Aussicht auf Erfolg auch von NS. Gebrauch machen könnte, allenfalls unter Zuhilfenahme größerer Dosen, als bei SRS.-Anwendung üblich. Gewiß kann ein solches Vorgehen gelegentlich einen therapeutischen Erfolg zeitigen, nämlich dann, wenn man das Glück hat, auf ein Pseudo-NS., also auf ein Immunserum zu stoßen, andernfalls erhält man glatte Versager: man ist eben ganz der Gnade des Zufalls ausgeliefert, und auf Zufälligkeiten läßt sich kein therapeutisches Verfahren gründen.

Gegenüber den Versuchen, die therapeutische Wirkung des SRS. als unspezifisch hinzustellen, unterstreicht *Langer* mit Recht, daß die guten Erfolge dieser Therapie sich nur mit der Annahme einer spezifischen Wirkung des SRS. erklären lassen: zugleich macht *Langer* auf die Unlogik aufmerksam, mit der

man einerseits die Spezifität des *Degkwitz*schen MRS. anerkennt, andererseits die gleiche Annahme bei dem SRS. ablehnt.

Die Annahme der Spezifität der SRS.-Wirkung erhält eine Stütze durch die Tatsache, daß das SRS. Scharlachexantheme auslöscht: dieses *Schultz-Charlton*sche Auslöschphänomen wird als eine spezifische antitoxische Reaktion angesehen. Nach *Friedemann* und *Deicher* löscht gutes SRS. noch in einer Verdünnung von 1:100 Scharlachexantheme deutlich aus.

Kling und *Widfelt* halten die SRS.-Wirkung für eine spezifische und meinen, daß das schnelle Verschwinden der Intoxikationserscheinungen bei den reinen Scharlachfällen nach der SRS.-Injektion für die Anwesenheit von Antitoxinen im SRS. spricht. Zugleich glauben diese Autoren auch eine bakterizide Wirkung des SRS. annehmen zu müssen, weil nämlich die Temperatur nach dem durch das Serum bewirkten Abfall nicht wieder ansteige. Ich halte diesen Schluß nicht für berechtigt, weil wir von dem Diphtherieheilserum, das sicher nur antitoxisch, nicht aber bakterizid wirkt, wissen, daß es ebenfalls zur dauernden Entfieberung führt. *Degkwitz* vermutet im SRS. die Anwesenheit lytischer Ambozeptoren.

Nach dem Stande unserer derzeitigen Kenntnisse ist — meines Erachtens — die ungezwungenste Erklärung für die therapeutische Wirksamkeit des SRS. in der Gegenwart von Antitoxin im Serum gegeben.

Sind wir zu dieser Auffassung gelangt, so erhebt sich sogleich die weitere Frage: Wann ist die Konzentration der Antitoxine im Blute des Scharlachrekonvaleszenten am stärksten, wann ist somit der optimale Termin zur Ausführung der Spendepunktion gegeben? *Aus den bisherigen Erfahrungen geht mit Sicherheit hervor, daß das SRS. von Ende der dritten bis Ende der sechsten Krankheitswoche therapeutisch wirksam ist.* Ich habe ferner die Erfahrung gemacht, daß Sera von Personen, deren Scharlach mehrere Monate zurücklag, wesentlich schwächer wirkte als SRS. der 4.—6. Krankheitswoche. Immerhin wären weitere Untersuchungen in dieser Richtung von großem praktischen und theoretischen Interesse.

Kling und *Widfelt* verwendeten SRS. aus verschiedenen Zeitabschnitten der Rekonvaleszenz, und zwar stammten von insgesamt 111 Seris:

aus der 4. Woche	27 Sera
„ „ 5. „	41 „
„ „ 6. „	38 „
„ „ 7. „	5 „

Gute therapeutische Wirksamkeit konnte innerhalb aller Gruppen konstatiert werden in einem Umfange von 58—70%.

Einige Autoren haben versucht, die Immunstoffe aus dem SRS. zu isolieren, resp. festzustellen, an welche Bestandteile des Serums dieselben gebunden sind. So gelangte *W. Schultz* zu der zunächst negativen Feststellung, „daß die entfiebernde Wirkung des Humanserums bei der akuten Scharlachinfektion nicht in seinem in der Kälte extrahierbaren Lipoidgehalt darstellbar ist".

Weitere Untersuchungen in dieser Richtung stellten *Mironescu* und *Günzburg* an: sie enteiweißten das SRS. nach einem besonderen Verfahren dergestalt, daß im Endfiltrat nur das Wasser, die Lipoide, die Fette und die Salze des Serums übrigblieben. Dieses Filtrat wurde dann bei einer Temperatur von 40—60 auf ein Drittel des verwendeten Serumvolumens eingeengt. Das so erhaltene Endprodukt stellte eine neutral reagierende Fettemulsion dar, welche — in einer Menge von 12 bis 15 ccm Scharlachkranken subkutan injiziert — dieselben therapeutischen Effekte zeigte wie SRS. Auf dieselbe Art verarbeitetes Serum von Rekonvaleszenten nach anderen Krankheiten ergab bei der Behandlung Scharlachkranker keine Resultate. *Mironescu* und *Günzburg* ziehen aus ihren Versuchen folgende Schlüsse: 1. Die therapeutische Wirksamkeit des SRS. ist nicht an die Eiweißsubstanzen des Serums gebunden; 2. das Serum von anderen Krankheiten Genesener enthält keine gegen den Scharlach gerichteten Heilstoffe. — Diese Versuche bedürfen um so mehr der Nachprüfung, als die Antitoxine sonst als Eiweißkörper angesehen werden oder jedenfalls fest an Eiweißkörpern haften (*Dieudonné*). Es wäre erwünscht, wenn weitere Versuche in dieser Richtung unternommen werden würden.

VI. Die schockartigen Nebenwirkungen des SRS.

Wenn eine Behandlungsart mit Gefahren verknüpft ist und zu unerwarteten Zwischenfällen führt, ja sogar gelegentlich einmal einen Exitus verursacht, dann liegt die Gefahr sehr nahe, daß ein solches Verfahren als zu gefährlich wieder aufgegeben wird, selbst wenn sein therapeutischer Wert außer Frage steht. Sogar so wertvolle und unersetzliche Behandlungsmethoden, wie die Heilserumtherapie der Diphtherie oder die Salvarsaninjektionen bei Lues, haben bekanntlich zu tödlichen Zwischenfällen geführt und sind deshalb Anfeindungen ausgesetzt gewesen. — Nun sind leider auch bei der SRS.-Therapie sowohl vorüber-

gehende Schocks als auch Todesfälle vorgekommen, daher ist es von größter Wichtigkeit, die Natur dieser schockartigen Nebenwirkungen zu studieren und Mittel und Wege zu ihrer Vermeidung zu finden. Da ich in einer besonderen Arbeit eine nähere Beschreibung dieser Nebenwirkungen des SRS. geliefert und auch Hinweise zu ihrer Verhütung gegeben habe, möchte ich — um Wiederholungen zu vermeiden — hier nur folgendes erwähnen:

Leichtere Störungen nach SRS.-Injektionen, welche sich in vorübergehender Herzschwäche (Kollaps), Schüttelfrost und Temperaturanstieg äußerten, sind bereits von *Reiß* und *Jungmann*, dann auch von *Koch, Moog, Rowe, Reiß* und *Hertz, Rehder* beobachtet worden. Schwerere Erscheinungen dieser Art sahen *Glaser* und *Ch. Krause*. Todesfälle als Folge der SRS.-Injektion wurden beschrieben von *Griesbach, Glaser, Cohn* und von mir. Der Todesfall, den *Rehder* erlebte, gehört — meines Erachtens — nicht hierher, weil der Patient erst 6 Stunden nach erfolgter intravenöser SRS.-Injektion kollabierte und starb, so daß der Exitus hier nicht auf Rechnung des SRS. zu setzen ist.

Die leichteren Nebenwirkungen äußern sich in einem Schock, der 20—60 Minuten nach der Injektion aufzutreten pflegt, und sich in Schüttelfrost, in Temperaturanstieg, Zyanose des Gesichts und der Extremitäten und in leichten Kollapserscheinungen (vorübergehende Herzschwäche) manifestiert — diese Erscheinungen verschwinden nach kurzer Zeit wieder und halten die Heilwirkung des SRS. nicht auf.

Die schweren Schocks äußern sich in länger anhaltendem Schüttelfrost, schwerem Kollaps mit ausgesprochener Herzschwäche, enormer Hyperpyrexie (41,5°—42,6°), Zyanose, Bewußtseinsverlust, gelegentlich auch in Krämpfen: der Tod tritt nach 3—4 Stunden ein. Man gewinnt den Eindruck einer perakuten schwersten Intoxikation.

Die Ursache dieser Schockwirkungen ist zwar noch nicht restlos aufgeklärt, doch sind diese Zwischenfälle einerseits in das Gebiet der Anaphylaxie, andererseits in das Gebiet der primären Serumkrankheit einzureihen. Sicher ist, daß weder Embolien, noch Hämolyse, noch bakterielle Verunreinigungen eine Rolle spielen. Der Angriffspunkt der hypothetischen Gifte ist anscheinend die Medulla oblongata und das Zwischenhirn. In erster Linie steht die Beeinflussung des Vasomotorenzentrums (Blutdrucksteigerung oder -senkung, Blässe, Zyanose), ferner kann das Wärmezentrum im Tuber cinereum und das Schweiß-

sekretionszentrum im Hypothalamus betroffen werden (Temperatursteigerung oder -senkung, Schweißausbrüche), während die Schüttelfröste die Beteiligung des pilomotorischen und vasokonstriktorischen Zentrums verraten (*Hempel*).

Ch. Krause beobachtete, daß die Schocks sich zu häufen pflegten, wenn Sera zur Anwendung kamen, welche von mit SRS. vorbehandelten Spendern stammten, — diese wertvolle Beobachtung konnte von mir bestätigt werden. *Ch. Krause* vermutete die Ursache der Schockwirkungen des SRS. gerade in der Vorbehandlung der Spender; in Übereinstimmung mit dieser Ansicht nahm ich die *Bildung von Anaphylatoxin im Blute des vorbehandelten Spenders an.* Eine Stütze dieser Ansicht darf in ähnlichen Erscheinungen erblickt werden, welche bei wiederholten Bluttransfusionen beobachtet wurden. Es scheint nämlich doch so, als wenn die Injektion arteigenen Blutes imstande wäre, den Menschen in den Zustand der Allergie zu versetzen. Jedenfalls erscheint die von mir aufgestellte Forderung, *vorbehandelte Individuen prinzipiell von der SRS.-Spendung auszuschließen,* nach den bisherigen Erfahrungen durchaus gerechtfertigt. Diese Forderung sollte aufrechterhalten werden, trotzdem das Serum vorbehandelter Spender gelegentlich ohne Störungen vertragen wird.

Die Erklärung des Schocks als Anaphylatoxinwirkung reicht aber nicht für alle Fälle aus, denn es sind beim Menschen Schocks auch bei der Einverleibung von humanem NS. und von SRS. beobachtet worden, welches von nicht vorbehandelten Spendern stammte. Hier müssen wir uns zunächst mit der Erklärung behelfen, daß es auch eine *primäre, biologisch bedingte Unverträglichkeit zwischen Spenderserum und Empfänger* geben kann, eine Erscheinung, die ich in Parallele zu der Serumkrankheit (bei Injektion artfremden Serums) setzen möchte. Mit Recht schreibt *Hempel:* „Jedes Blut ist für parenteral eingeführtes artgleiches, aber körperfremdes Bluteiweiß in gewissem Maße überempfindlich, das eine mehr, das andere weniger. Es besteht eine relative Toxizität."

Konstitutionelle Einflüsse bei dem Zustandekommen des Schocks nach SRS.-Injektion sind unverkennbar, so konnte *Griesbach* beobachten, daß ein und dasselbe SRS. bei einem Empfänger schwerste Nebenerscheinungen mit tödlichem Ausgang herbeiführte, während es von einem anderen anstandslos vertragen wurde. Im Sinne einer Konstitutionsanomalie darf wohl auch die große Thymusdrüse bei meinem tödlich verlaufenen Falle gedeutet werden.

Es war mir vorbehalten, die sehr traurige und zugleich sehr lehrreiche Erfahrung zu machen, daß ein und dasselbe SRS., welches in einer Menge von 70 ccm intramuskulär injiziert, bei einem 6jährigen Knaben einen vorübergehenden Schüttelfrost und Kollaps auslöste, dann aber die Heilung herbeiführte, — zwei Tage später bei einem 8jährigen Mädchen, in einer Dosis von nur 10 ccm intravenös gegeben, schwersten Schock mit tödlichem Ausgange verursachte. Dieser Vorfall zeigte mir deutlich genug, daß die intramuskuläre Injektion des SRS. doch das bei weitem ungefährlichere Verfahren darstellt, und veranlaßte mich — zwecks Vermeidung tödlicher Zwischenfälle bei der SRS.-Therapie —, den Wunsch auszusprechen, man möge ganz allgemein die intravenöse SRS.-Applikation aufgeben und zur intramuskulären Methode übergehen, da die therapeutische Gleichwertigkeit beider Verfahren außer Zweifel steht. Die Literatur kennt bisher keinen einzigen Todesfall infolge intramuskulärer Injektion von SRS. Auch das Tierexperiment lehrt, daß schwere anaphylaktische Schocks nur nach intravenöser oder intraperitonealer, nicht aber nach intramuskulärer Injektion von Serum zur Beobachtung kommen.

Örtliche Reizerscheinungen an der Injektionsstelle kommen bei der intramuskulären Applikation nicht vor: das SRS. wird sehr schnell resorbiert, wie mir scheint, bedeutend schneller als tierische Sera.

Einige Worte noch über die Sektionsbefunde der tödlichen Fälle von Schock nach intravenöser SRS.-Injektion: dieselben sind spärlich und nicht eindeutig. Die Obduktion eines Falles von *Glaser* ergab: Gehirnödem, subpleurale Blutungen, Ekchymosen der serösen Häute, eitrige Tracheobronchitis, Schwellung der Milz, der Tonsillen, der mesenterialen Lymphdrüsen, der lymphatischen Apparate des Darmes, Blutungen in die Nebennieren; keine Anzeichen von Hämolyse und Luftembolie.

Mein Fall zeigte bei der Obduktion venöse Hyperämie der inneren Organe, Ekchymosen der serösen Häute, Vergrößerung der Milz und Hyperplasie der Thymusdrüse (letztere war 8 cm lang und 5 cm breit). Keine Anzeichen von Hämolyse oder Luftembolie. Hirnsektion wurde nicht gestattet.

Der Fall von *Cohn* ergab folgenden Sektionsbefund: Dilatation beider Ventrikel. Schlaffes, morsches Herz. Petechien am Endo- und Perikard und an der Darmserosa. Pharyngitis, Gingivitis, Tonsillitis. Septische Milz. Enteritis. Im Leichenblute Staphylokokken (Verunreinigung?).

Den Obduktionsbefund des *Rehder*schen Falles führe ich hier nicht an, weil dieser Exitus — wie oben auseinandergesetzt — nicht auf Rechnung des SRS. gesetzt werden darf.

VII. Die Technik der SRS.-Therapie.

Die von *Reiß* und *Jungmann* angegebene Technik des Verfahrens ist in der Folge von den einzelnen Autoren in verschiedenster Weise modifiziert worden.

Wir wollen nun auf die Technik der SRS.-Therapie, wie sie heute geübt wird, in allen Einzelheiten eingehen.

Auswahl der Spender.

Je nach dem zur Verfügung stehenden Krankenmaterial werden entweder Erwachsene oder größere Kinder als Serumspender verwandt. *Kling* und *Widfelt* machten die Erfahrung, daß erwachsene Rekonvaleszenten gern ihr Blut spendeten, nachdem sie erfahren hatten, daß andere Kranke durch das SRS. genesen waren.

Langer schreibt, daß die Kinder sich meist ohne Widerstreben der Spendepunktion unterziehen, wenn durch geschicktes Vorgehen Angst und Schmerzen vermieden werden, und den Eingriff ohne die geringste Störung in Gesundheit und Wohlbefinden vertragen.

Bei der Auswahl der Spender unter den Kindern setzte ich als untere zulässige Altersgrenze 12 Jahre an, doch hat *Langer* zur Serumspendung auch Kinder bis zu 6 Jahren abwärts herangezogen, ohne Schädigungen zu beobachten. Bei der Bemessung der Blutmengen, welche man zu entziehen gedenkt, müssen Alter, Größe und körperliche Entwicklung des Spenders berücksichtigt werden. Im allgemeinen vertragen Kinder von 12 bis 14 Jahren die Entziehung von 120—150 ccm Blut anstandslos. *Reiß* und *Jungmann*, welche das Alter ihrer Spender nicht angeben, entnahmen bei der Spendepunktion 100—200 ccm Blut, die gleiche Menge entnahm ich bei Kindern, — *Langer* entzog bei teilweiser Verwendung recht junger Spender 50—100 ccm. *Kling* und *Widfelt* entzogen bei Erwachsenen 200—300, bei Kindern 200 ccm und darunter.

Reiß und *Jungmann* fordern mit Recht, daß nur solche Personen zur Spendung herangezogen werden, deren Scharlach ohne wesentliche Komplikationen verlaufen ist: „Der Spender muß, abgesehen von seinem Scharlach, gesund sein.“ Ganz besonders sind — meines Erachtens — von der Serumspendung solche Patienten auszuschließen, welche eitrige Komplikationen durchgemacht haben, weil bei diesen mit gelegentlichem Vorkommen

von Streptokokken in der Blutbahn gerechnet werden muß. Dagegen würde ich einen Rekonvaleszenten, der etwa ein leichtes Scharlachrheumatoid oder eine leichte Nephritis absolviert hat, von der Spendung nicht ausschließen. Zur Zeit der Blutentnahme muß der Spender selbstverständlich fieberfrei sein.

Eine weitere Frage ist die Sicherung gegen die Übertragung von Lues und Tuberkulose durch das Spenderserum: ich halte die Übertragungsmöglichkeit zwar für sehr gering, immerhin müssen sehr wesentliche Vorsichtsmaßregeln in dieser Hinsicht beobachtet werden. Neben der körperlichen Untersuchung auf Luessymptome, bei kindlichen Spendern namentlich auf Stigmata der Lues congenita, muß heute die Anstellung der Wa.R. gefordert werden, deren Ausfall für weitere Entscheidungen ausschlaggebend sein sollte, und zwar sollten nur sicher negativ reagierende Sera verwendet, zweifelhaft reagierende dagegen nach dem Vorgehen von *Kling* und *Widfelt* ausgeschaltet werden.

Während in der Luesfrage der Ausfall der Wa.R. die Entscheidung herbeiführt, gibt in der Tuberkulosefrage einzig die körperliche Untersuchung den Ausschlag, denn ein positiver Pirquet bei einem älteren Kinde kann nicht als Grund zur Ausschließung von der Spendung gelten, falls die klinische Untersuchung keine Tuberkulose erkennen läßt *(Langer)*.

Zeitpunkt der Blutentnahme.

Wie schon erwähnt, entnahmen *Reiß* und *Jungmann* das Spenderblut am 18.—24. Krankheitstage, also am Ende der 3. oder Anfang der 4. Krankheitswoche. Ich führte die Spendepunktion in der 4.—6. Krankheitswoche aus, den gleichen Zeitabschnitt wählte *Langer*. *Kling* und *Widfelt* entnahmen das Blut sogar noch später, und zwar in der 4.—7. Krankheitswoche, meistens aber in der 5.—6. Woche. In der Regel kommt man nicht vor dem Ablauf der 4. Krankheitswoche dazu, die Punktion auszuführen, weil man begreiflicherweise zunächst den Eintritt möglicher Nachkrankheiten bei dem Spender abwarten will, und diese ja gerade zu Ende der 3. Krankheitswoche aufzutreten pflegen. Die Frage, wann zeitlich das Optimum der Blutentnahme gegeben ist, hängt mit der Frage zusammen, wann die Konzentration der Schutzstoffe im Spenderblut am stärksten ist (cf. Kap. V).

Technik der Blutentnahme.

Die Blutentnahme geschieht am besten mittels Punktion einer der Venen der Ellenbeuge durch Hohlnadel nach vorheri-

ger Stauung des Armes. Man verwende möglichst grobe und kurze Hohlnadeln. Während der Spendepunktion empfiehlt es sich, den Patienten aufzufordern, die Hand abwechselnd zur Faust zu ballen und wieder zu öffnen, wodurch das Ausströmen des Blutes aus der Vene verstärkt wird. Das Auffangen des Blutes geschieht in sterilen Glaszylindern oder Erlenmeyerkolben, welche nach ihrer Füllung verschlossen werden.

Gewinnung, Prüfung und Konservierung des SRS.

Während *Reiß* und *Jungmann* das Serum durch Zentrifugieren erhielten, kann man dasselbe ebensogut durch einfaches Abstehen gewinnen. Es empfiehlt sich dann, den mit Blut gefüllten Glaszylinder auf 48 Stunden in dem Eisschrank schräg aufzustellen und nach Ablauf dieser Zeit das Serum von dem Blutkuchen abzugießen. Empfehlenswert erscheint mir die Filtration des Serums durch mehrfache sterile Marlylagen.

Zur Prüfung auf Sterilität werden Bouillon und Agar mit einigen Tropfen des zu untersuchenden Serums beschickt. *Kling* und *Widfelt* haben sogar Traubenzuckeragarkulturen in höherer Schichtung zum Nachweis von anaeroben Keimen angelegt.

Es empfiehlt sich — nach der Vorschrift von *Reiß* und *Jungmann* — die Sera von mindestens drei verschiedenen Spendern zu mischen. Nach dem Mischen wird das SRS. auf Flaschen von 50 ccm Rauminhalt verteilt. Als Konservierungszusatz dient am besten Karbolsäure, wobei man verschieden verfahren kann: *Reiß* und *Jungmann* setzten zu je 50 ccm SRS. 5 Tropfen einer 5%-Karbolsäurelösung zu. Ich fügte dem SRS. ein Zehntel seines Volumens einer 1%-Karbolsäurelösung bei. *Kling* und *Widfelt* haben in ähnlicher Weise ein Neuntel des Serumvolumens an 5%-Karbolsäurelösung zugesetzt, so daß das fertige SRS. einen Gehalt von 0,5% Karbolsäure aufwies, doch halte ich — in Anbetracht der relativ großen Injektionsmengen — einen solchen Karbolsäuregehalt für zu groß und für nicht unbedenklich.

Die Injektion des SRS.

Bei der intravenösen Applikation geschieht die Injektion des SRS. in eine Kubitalvene entweder durch eine mit Schlauch und Trichter armierte Punktionsnadel (*Reiß* und *Jungmann*) oder einfacher vermittelst einer Injektionsspritze.

Bei der intramuskulären Methode bedient man sich am besten großer Rekordspritzen, wobei man das SRS. mit der Spritze mehrere Male aus einem sterilen Gefäße aufzieht, während die Hohlnadel in der Einstichstelle verbleibt. Als Ort der

Injektion wählt man entweder die Glutäalmuskulatur oder die Muskeln an der Außenseite der Oberschenkel.

Die von *Zingher* angegebene Methode der intramuskulären Injektion von Zitratrekonvaleszentenblut (an Stelle von SRS.) ist nicht empfehlenswert, weil durch die viel größeren Injektionsmengen und die langsamere Resorption des Zitratblutes die Möglichkeit lokaler Reizerscheinungen gesteigert wird.

Die Haltbarkeit des SRS.

ist eine Frage von größter Wichtigkeit. Auf jeder Scharlachstation werden die Ärzte bestrebt sein, einen Vorrat von SRS. zu halten, um jederzeit zur Behandlung schwerster toxischer Fälle gerüstet zu sein. Wie lange kann man SRS. aufbewahren? *Koch* empfiehlt, das SRS. nicht länger als 3 Monate zu halten. Ich habe es vermieden, das SRS. länger als 2 Monate aufzubewahren, und würde den von *Koch* angegebenen Termin als äußerste Grenze ansehen.

Literaturverzeichnis.

Bennecke, M. med. Wschr. Nr. 35. 1913. — *Birkhaug*, Bulletin of the Johns Hopkins Hosp. Vol. XXXVI. 1925 — *Bode*, Arch. f. Kinderh. Bd. 69. H. 3/4. — *Derselbe*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. CVIII. 1925. — *Derselbe*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. CXIV. 1926. — *Burghart*, Ref. M. med. Wschr. 1904. S. 2317. — *Daniel*, Presse med. Nr. 29. 1923. — *Debré* et *Paraf*, Paris med. Nr. 44. 1922. — *Degkwitz*, Ergebn. d. ges. Med. Bd. V. 1924. — *Dieudonné*, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. VII. Aufl. Leipzig. — *C. S. Engel*, Ther. Mtsh. H. 9. 1902. — *Engelmann*, Ref. Med. Kl. (Wiener Ausgabe.) Nr. 34. S. 1200. 1924. — *Friedemann* und *Deicher*, D. med. Wschr. Nr. 46 und 47. 1925. — *Glaser*, Ztschr. f. kl. Med. Bd. 83. S. 41. — *Griesbach*, Ther. Mtsh. H. 1. 1919. — *Hempel*, M. med. Wschr. Nr. 48. 1925. — *Heubner*, Lehrb. d. Kinderh. 1911. — *Huber* und *Blumenthal*, Berl. kl. Wschr. 31. 1897. — *Kleinschmidt*, Diagnost. u. ther. Irrtümer u. deren Verhütung (akute Infektionskrankh. im Kindesalter). Leipzig 1922. — *Kling* und *Widfelt*, Hygea. Nr. 2. 1918. — *Koch*, M. med. Wschr. Nr. 47 u. 52. 1913. — *Derselbe*, M. med. Wschr. Nr. 13. 1915. — *Derselbe*, Arch. f. Kinderh. Bd. 66. H. 3/4. — *Krause*, Arch. f. Kinderh. Bd. 66. H. 1/2 u. 3/4. — *Langer*, M. med. Wschr. Nr. 2. 1925. — *Léoral*, Gazette des hopitaux. Nr. 58. 1924. — *v. Leyden*, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 73. — *Mironescu* et *Sager*, Soc. med. des hop. 1922. — *Mironescu* et *Gunzburg*, Soc. med. des hop. 1924. XLVIII. Nr. 6 u. 27. — *Moog*, Ther. Mtsh. H. 1. 1914. — *Derselbe*, Kl. Wschr. Nr. 26. 1925. — *Pontano*, Il Policlinico. Vol. XXXII. 1925. — *Pospischill* und *Weiß*, Über Scharlach. Verlag S. Karger. Berlin 1911. — *Prinzing*, Med. Kl. Nr. 22. 1914. — *Derselbe*, Ther. Mtsh. H. 1. 1918. — *Rehder*, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 120. 1916. — *Reiß* und *Jungmann*, ebenda. Bd. 106. H. 1/2. 1912. — *Reiß* und *Hertz*, M. med. Wschr. Nr. 35. 1915. — *Rowe*, Med. Kl. Nr. 48. 1913. — *de Rudder*, M. med. Wschr. Nr. 31. 1925. — *Derselbe*, Ärztl. Rundschau. H. 22 u. 23. 1926. — *Rumpel*, M. med. Wschr. 1903. S. 38. — *Scholz*, Fortschr. d. Med. Nr. 11. 1903. — *W. Schultz*, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 115. 1914. — *Derselbe*, Ther. Mtsh. H. 1. 1918. — *Weaver*, Journal of Amer. med. Assoc. vol. 77. 1921. — *Weisbecker*, Ztschr. f. kl. Med. Bd. 32. 1897. — *Zingher*, Journal of Amer. med. Assoc. 1915.

III.

(Aus dem Pathologischen Institut der Lettländischen Universität Riga.)

Über Askaridengranulome beim Menschen.

Von

Prof. Dr. R. ADELHEIM.

Aus den Sitzungsberichten der Gesellschaft praktischer Ärzte zu Riga vom 30. März 1927 entnehme ich folgendes:

Dr. *R. Girgensohn* referierte über zwei Fälle, in denen Askariden den Darm verlassen hatten und in die Bauchhöhle eingewandert waren. In Fall 1 wurde ein lebender Askaris beim Verbandwechsel in der Abszeßhöhle bei einem Mädchen, das wegen metastatischer Pneumokokkenperitonitis operiert worden war, gefunden. Fall 2 betrifft einen Knaben, bei dem nach Askaridenkur peritonitische Erscheinungen aufgetreten waren. Am selben Tage trat auch eine rechtsseitige Epididymytis auf, die in der Folge inzidiert wurde. Im Abszeß im Skrotum wurde ein totes Askaridenweibchen gefunden. Nach zirka 4 Wochen hatte sich ein Tumor im Bauch von über Kindsfaustgröße entwickelt. Der Tumor, der dem Netz angehörte, wurde exstirpiert. Er erwies sich als ein Askaridengranulom, das mit Abszessen durchsetzt war, in denen Askaridenlarven und Eier in großer Zahl gefunden wurden. Der geheilte Patient wird demonstriert.

Girgensohn ist der Meinung, daß auch in diesem Falle der Askaris den Darm durchwandert hat, dann seine Eier im Netz deponierte und in den wahrscheinlich offenen Proc. vaginalis testis eingekrochen ist.

Den oben erwähnten Tumor, sowie das aus dem Skrotumabszeß entfernte Askaridenexemplar erhielt ich zur Untersuchung. Letzteres war bereits stark mazeriert; jedoch konnte festgestellt werden, daß es sich um ein weibliches Exemplar handelte, dessen Ovidukte zahlreiche Eier enthielten.

Der bald darauf frisch zugesandte Tumor zeigte makroskopisch folgendes: er ist von nahezu rundlicher Gestalt mit einem Durchmesser von ca. 7 cm. Die Oberfläche erscheint glatt und spiegelnd von graurötlicher Farbe mit Ausnahme einer Stelle, die gelblichrot getrübt erscheint, mit einem zackigen Einriß im erweichten Gewebe. Ein Stück Netz haftet dem Tumor an, wie auch Reste von Netzgewebe noch sonst peripher dem Tumor anhaften. Auf dem Durchschnitt ist der Tumor nach

außen zu von grauer Farbe und recht derber Konsistenz, zentralwärts weicher, graurötlich und zeigt in der Mitte einen gelbroten Erweichungsherd, der zackig begrenzt bis zur Oberfläche reicht und den bereits erwähnten Einriß bedingt hat. Zwei weitere kleinere Erweichungsherde mit ausgesprochen gelber Außenzone und graurötlichen Zentren sind auf dem Durchschnitt noch zu sehen. Inmitten des derben grauweißlichen Gewebes, das den Tumor durchzieht, sieht man allenthalben kleine graugelbe Knötchen von etwas weicher Konsistenz, die nach Fixierung des Präparates (in *Jores*) etwas auf der Schnittfläche prominieren und auch häufig eine kleine zentrale Delle zeigen.

Einige Stunden nach der Operation untersuchten wir im frischen Präparat den Inhalt der Erweichungsstellen. Wir fanden inmitten polymorphkerniger Leukozyten, eosinophiler Zellen und großer Körnchenzellen zahlreiche Askarideneier und daneben wenige Exemplare von langgestreckten Larven, die aber keine Eigenbewegungen aufwiesen. Färbung mit Eosin ergab die Anwesenheit großer Mengen von eosinophilen Zellen, Färbung mit Sudan stellte die großen Körnchenzellen als mit Fett beladen dar. *Charcot-Leyden*sche Kristalle haben wir nicht nachweisen können. Durch einen Kunstfehler versagte die Konservierung der frischen Präparate, so daß eine genauere weitere Beschreibung der Larven nicht möglich ist. Die histologische Untersuchung des Tumors ergab nun folgendes:

Peripher besteht der Tumor aus einem Granulationsgewebe von jungen Bindegewebselementen, verstreuten kleinen kleinzelligen Herden und nicht wenigen eosinophilen Zellen. Die Vaskularisation ist recht reichhaltig, Reste des Netzfettgewebes in Form eines groben Maschenwerkes sind häufig zu sehen. Askarideneier finden sich in dieser Zone relativ selten. Anders wird das Bild, wenn wir uns den Erweichungsherden nähern (man könnte auch von Abszesses reden). Vor allen Dingen fällt hier die enorme Vaskularisierung auf, die geradezu hämangiom- resp. kavernomartige Bilder gibt. Die großen zarten Blutgefäße sind von jungen Bindegewebselementen umgeben und haben zu zahlreichen Blutungen geführt. Die Erweichungsherde werden nun von drei Zellarten beherrscht, die in wechselnder Menge im jeweiligen Gesichtsfelde vorkommen: von gelapptkernigen neutrophilen Blutzellen, von eosinophilen Zellen und großen vakuolisierten Zellen, die wir als *Schaumzellen* bezeichnen können. Dort, wo tatsächlich der Erweichungsherd den Eindruck eines Abszesses macht, herrschen die Neutrophilen vor, vermischt mit roten Blutkörperchen. Peripher von derartigen Herden sind sowohl die neutrophilen wie eosinophilen Zellen und häufig zu großen Konglumeraten oder Zügen vereinigt die Schaumzellen zu sehen, die hier von runder Gestalt und epithelartigem Aussehen sind. Bei Sudanfärbung erweisen sie sich mit einer körnig-kristallinischen, sudanophilen Masse ausgefüllt, die den Kern nahezu verdecken. Ihre Entstehung aus Fibroblasten ist insofern gut zu verfolgen, als schon junge



Spindelzellen blasse sudanophile Körnung aufweisen, die, selten konzentrisch angeordnet, ein knötchenförmiges Gebilde darstellen, das in der Mitte voll entwickelte große Schaumzellen enthält. Zellen mit größeren Fettvakuolen lassen sich nur in unmittelbarer Nähe des zerfallenen Netzfettgewebes in geringer Anzahl feststellen. Eine Abhängigkeit der Lagerung der Schaumzellen von Gefäßen ist nur selten festzustellen. Nur hin und wieder sieht man Gefäße von einem Kranz von Schaumzellen umgeben, wie wir auch Stellen fanden, wo große, weite, junge Blutgefäße innerhalb eines Gewebes liegen, das ausschließlich aus Schaumzellen besteht.

Larven haben wir in unseren Präparaten nicht nachweisen können, wohl deswegen, weil sie sich nur in völlig erweichten Herden vorfanden, die sich nicht schneiden ließen. Was nun die *Askarideneier* anbetrifft, so sind sie keineswegs häufig anzutreffen, ja man muß lange suchen, bis man eines trifft, häufig sind sie dann allerdings in einem Gesichtsfeld in mehreren Exemplaren zu sehen. Bei der Betrachtung dieser Gebilde müssen wir sowohl ihre Struktur wie die Gewebsreaktion, die sie ausgelöst haben, in Betracht ziehen. Wir sehen Eier mit doppelter Membran, in deren feinkörnigem Protoplasma wir deutlich zwei Bläschen sehen (männliche und weibliche Vorkerne). Es handelt sich also um befruchtete Eier. Die Eier werden bekanntlich schon im Uterus des Askarisweibchens befruchtet. Wir finden aber sogar Eier mit zwei, ja vier Furchungskugeln, also schon eine weitere Entwicklungsetappe. Spiralig in der Eischale aufgerollte Embryonen haben wir leider nicht gesehen. Neben diesen gut erhaltenen Zellen können wir alle Etappen von Degeneration und Untergang der Eier sehen. Das Protoplasma zerfällt in eine grobkörnige, undefinierbare Masse, die Membran wird einschichtig oder aufgesplittert, wobei zwischen die beiden Schichten der Membran lymphoide Zellen eindringen. Schließlich zerreißt auch die innere Membran, und das Ei wird von verschiedenen Entzündungszellen substituiert, wobei noch häufig Reste der Membran als sichelförmige Gebilde sichtbar bleiben. Zum Schluß resultiert ein kleines, zunächst lymphoides Knötchen, das späterhin konzentrisch angeordnete junge Bindegewebszellen enthält, jedoch ist die Knötchenform selten und wenig prägnant ausgeprägt. Eine andere Form des Unterganges stellt die totale Verkalkung der Eier dar, ein Vorgang, den man recht häufig in unseren Präparaten antrifft. Schließlich ist noch ein weiterer Vorgang zu erwähnen: die Bildung von Riesenzellen um die Eier; sie entwickeln sich als typische Fremdkörperriesenzellen schon an ganz gut erhaltenen, ja anscheinend entwicklungsfähigen Eiern, sind aber am häufigsten an *den* Eiern vorhanden, die regressive Veränderungen zeigen. Die Riesenzellen zeigen die mannigfaltigsten Formen und erreichen bisweilen eine große Mächtigkeit. Sie sitzen entweder wie ein Hütchen dem Ei auf oder breiten sich mehr flächenartig aus und verschmelzen so mit der Eimembran. Nicht selten kann man einen Vorgang beobachten, der darin besteht, daß zwischen den beiden Lamellen der Membran sich Zellen einzwängen, die mit den Riesenzellen im Zusammenhang zu sein scheinen. Die Kerne der Riesenzellen sind nicht groß. Schließlich scheint die Riesenzelle eine Art von Korrosion resp. Verdauung auf das Ei auszuüben, ja, sie dringt in ihrem weiteren Wachstum in das Ei hinein und substituiert es schließlich. So findet man große Riesenzellen, häufig von länglicher Gestalt, ohne Eireste nachweisen zu können, es sei denn, daß man noch Reste der Membran feststellen kann. Die nächste Umgebung hat keinen besonderen Charakter, ich meine, es prä-

valiert hier nicht eine spezielle Zellart, etwa Schaum- oder eosinophile Zellen. Die mächtige Ansammlung von ausschließlich eosinophilen Zellen findet man ohne Zusammenhang mit Eiern.

Granulome, die durch Askariden hervorgerufen werden, gehören zu den größten Seltenheiten, und soweit ich die Literatur überblicken konnte, sind derartige Fälle, wie der unsere, nur von *Sehrt* und *Jamauchi* beschrieben worden. Denn sowohl in unserem Falle, wie in Fällen der beiden zitierten Autoren, mußte der Spulwurm die Darmwand passieren, um die Entstehung des Granulationsgewebes zu provozieren.

Im Falle von *Sehrt* (49jährige Frau, unter Erbrechen, Leibschmerzen, Meteorismen erkrankt) fanden sich bei der Operation zahlreiche submiliare tuberkelartige Knötchen, auf der Serosa des Magens und im kleinen Netz, sowohl vom Magen wie vom Colon transversum völlig getrennt, eine derbe höckerige, kleinapfelgroße Geschwulst, durch strangförmige Adhäsionen mit der Umgebung verbunden. Bei der operativen Entfernung des Tumors riß der Tumor ein, und es entleerte sich aus einem etwa taubeneigroßen Abszeß grünlichgelber Eiter, untermischt mit bröckligen nekrotischen Massen. Es fand sich ferner noch eine weitere größere Abszeßhöhle, in der sich fädige Gebilde vorfanden, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Ovidukte von Askaris erwiesen. Das Granulom sowie die kleinen submiliaren Knötchen enthielten zahlreiche Askariseier.

Im Falle von *Jamauchi* (21jähriger Mann, Bauchschmerzen, Obstipation und Durchfälle) fand sich an der Flexura coli dextra ein walnußgroßer, derber, entzündlicher Tumor, mit dem Darm untrennbar verwachsen. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Tumors ergab sich die Gegenwart zahlreicher Askarideneier, in tuberkelähnlichen Knötchen.

Letzterer Fall ist eigentlich mit unserem nicht ganz zu vergleichen, da hier ein unmittelbarer Zusammenhang mit dem Darm bestand, während im Falle *Sehrt* und in meinem Falle dieser Zusammenhang *nicht* bestand, was zur Folgerung führt, daß der Spulwurm die Darmwand passiert hat und in die freie Bauchhöhle gelangt ist.

Nun ist man sich über diesen Vorgang keineswegs im klaren, und namentlich ergibt sich die Frage, ob der Spulwurm tatsächlich die normale Darmwand durchbohren kann, oder ob schon anderweitige vorgehende Veränderungen im Sinne von Ulzerationen bestehen müssen, um diesen Vorgang zu ermög-

lichen. Nun gibt unser Fall darauf keine sichere Antwort. Zwar war der Knabe nach der Operation vollkommen gesund, wies keinerlei enteritische oder anderweitige Bauchsymptome auf, aber schließlich ganz abzulehnen wäre ja ein symptomloses Ulcus duodeni nicht, was aber allerdings in diesem Alter sehr selten wäre.

Es liegen jedoch in der Literatur einige, wenn auch sehr spärliche Mitteilungen vor, die für eine primäre Schädigung der Darmwand durch Spulwürmer selbst sprechen. So sah *Kaiserling* einen mittelgroßen Spulwurm, der sich mit der vorderen Leibeshälfte durch eine Querfalte des Dünndarmes hindurchgearbeitet hatte, dann aber durch einen dünnen Gewebsstreifen, anscheinend Schleimhautmuskulatur, umschnürt worden war. Das hintere Ende war blaß und leicht geschrumpft. Leider fehlen nähere Angaben über diesen interessanten Fall.

Takeuchi berichtet über einen 5½jährigen Knaben, der an einer Peritonitis und einer Peliosis rheumatica verstarb. Die Sektion ergab Perforation des Darmes im Bereich eigenartiger, massiger und umschriebener, nicht durch örtliche Kreislaufstörungen bedingter Nekrosen im Bereiche stärkerer Ansammlungen von Spulwürmern. Ein freier Spulwurm im kleinen Becken. Die mikroskopische Untersuchung ergab scharf abgesetzte Nekrosen der Darmwand mit wahrscheinlich primären Muskelnekrosen innerhalb derselben, in Hoden und Haut schwerste Arteriitis der kleinen Arterien. *Takeuchi* ist in der Beurteilung der Befunde sehr vorsichtig und läßt die Frage offen, ob es sich bei der Entstehung dieser Geschwüre um Giftwirkung handelt oder vielleicht nur um Drucknekrose durch die Askaridenknäuel. Man wird letzteres nicht ohne weiteres ablehnen können, und ich verweise hier auch auf weitere Beobachtungen von *Girgensohn* (s. Lit.), der bei einem 6jährigen Knaben eine 15 cm lange gangränöse Dünndarmschlinge sah, die mit Spulwürmern prall gefüllt war. Ich glaube aber doch, daß dem Giftkomponenten eine dominierende Rolle bei diesen Vorgängen zuzuschreiben ist, zumindesten, daß das mechanische Insult des Druckes sich mit der Giftwirkung kombiniert. Namentlich bei der Knäuelbildung der Spulwürmer, wo einzelne Exemplare zugrunde gehen, werden wir die Wirkung der Toxine der Leibesflüssigkeit annehmen dürfen, die als höchst wirksame Kapillargifte Epithelnekrose und Hämorrhagien der Darmschleimhaut erzeugen können. Für die Giftwirkung einzelner (lebender) Exemplare der Spulwürmer spricht auch der

Vorschlag von *Beck*, der ganz richtig zwei Formen des Ileus verminosus unterschieden wissen will: den Obstruktionsileus, der durch Massenansammlung hervorgerufen wird, und den spastischen Ileus, den schon ein einziges Exemplar durch Reizwirkung (wohl toxischer Art) hervorrufen kann (Darmspasmen der Darmmuskulatur). Auch die Beobachtung von *Sehrt*, der im Dünndarm eines 11jährigen Mädchens einen Askaris fand, dessen Kopfende gänzlich in der Mukosa des Darmes steckte, spricht für die Möglichkeit einer Durchwanderung der Spulwürmer durch die Darmwand. Ich habe einmal ganz Ähnliches gesehen, ohne leider eine genauere Untersuchung der betreffenden Darmstelle vorzunehmen. Dabei scheint es mir zunächst gleichgültig zu sein, ob der Spulwurm rein mechanisch, aktiv durch die Darmwand durchdringt oder unter Zuhilfenahme einer Gewebseinschmelzung durch Toxine sich seinen Weg bahnt. Praktisch wichtig ist nur die Feststellung, daß der Spulwurm auch ohne „Vorkrankheit“ (Darmulzera) das Darmlumen verlassen kann, und das scheint mir doch erwiesen zu sein. Auch *Janusz* nimmt eine toxische Schädigung (oberflächliche Nekrosen) der Darmwand durch Askariden an, die in seinen Fällen durch die Mitwirkung gasbildender Bakterien kompliziert war, was zu Emphysem resp. Pneumatosis cystoides der Darmwand führte. Daß der Spulwurm Abszeßmembranen, entzündlich gelockertes Gewebe sogar *sehr leicht* durchbrechen kann, ist ja eine allbekannte Tatsache (ich verweise hier nur auf die Mitteilung von *Tobiczyk*); aber sicher ist es
hier nur auf die Mitteilung von *Tobiczyk*); aber sicher ist es
ziehungskraft von seiten des eitrigen Gewebes annimmt. Der Askaris dringt wohl nur in eiterndes Gewebe, weil er im entzündlich gelockerten und eitrig eingeschmolzenen Gewebe den geringsten Widerstand findet. Allbekannt und von *Miyake* besonders hervorgehoben ist ja die Neigung des temperamentvollen Spulwurmes, in alle physiologischen Öffnungen, Kanäle und Löcher einzudringen (Ductus choledochus, Appendix, Pylorus) und in anderen Organen (hauptsächlich Leber) dann durch seine Anwesenheit schwere Erkrankungen hervorzurufen. Im Falle von *Sabrazès* hatte der Spulwurm den ganzen Ductus Wirsungianus verlegt, was zum blutigen Aszites, totaler hämorrhagischer Infarzierung des Pankreas, Fettgewebsnekrose, Thrombose der V. lienalis und hämorrhagischer Infarzierung der Milz geführt hatte. Andere schwere Krankheitszustände, die durch den Wandertrieb der Askariden hervorgerufen sind,

führe ich weiter nicht an und verweise auf die diesbezügliche Literatur. In unserem Falle hatte Dr. *Girgensohn* keine Veranlassung, eine anderweitige primäre Darmerkrankung anzunehmen, und ich glaube, daß der Durchbruch des Askaris sich unter den oben geschilderten Vorgängen vollzogen haben wird. Daß sich dabei keine allgemeine Peritonitis angeschlossen hat, braucht weiter nicht wunderzunehmen, zeigt zumindesten, daß die toxische Nekrose der Darmwand keine allzu große gewesen sein kann, so zwar, daß sich die Perforationsöffnung nach Durchschlüpfen des Spulwurmes dank der erhaltenen Elastizität der nur wenig geschädigten Darmwandpartie gleich wieder geschlossen hat. Eine geringfügige lokale Peritonitis wird sicher entstanden sein (die wohl weitere Adhäsionen bedingen wird); aber mit der geringen Menge des keimarmen Dünndarminhaltes, die in die Bauchhöhle gelangt sein muß, wird das Peritoneum dank seiner vorzüglichen Resorptionskraft schon fertig geworden sein. Daß sich dann der Spulwurm im Netz verfangen hat, wird wohl auf die aktive Tätigkeit des Netzes zurückzuführen sein, das den Fremdling abgefangen und in dessen „Netz" er sich verstrickt hat. Der Spulwurm hat nun hier seine Eier abgelegt, eine Netzentzündung hervorgerufen, ist dann in das kleine Becken gelangt, hatte hier dann den offenen Processus vaginalis gefunden, war in ihn hineingeschlüpft, um von neuem im Skrotum eine Entzündung hervorzurufen, wo ihn das Schicksal ereilte. Auf diese Weise rekonstruierte Dr. *Girgensohn* den Vorgang, dem wir uns ganz anschließen.

Auf den Entwicklungsgang des Askarideneies resp. der Larve, der von *Fülleborn* u. a. studiert und von *Fülleborn* interessanterweise gedeutet worden ist, gehe ich nur kurz ein.

Nach Aufnahme der embryonierten Eier schlüpfen die Askaridenlarven im Darm heraus, bohren sich in die Darmwand ein, gelangen mit dem Darmvenenblut durch die Pfortader zur Leber und von dort immer auf dem Blutwege zur Lunge; aus den Kapillaren treten sie in die Lungenalveolen ein, steigen in den Luftwegen, unterstützt von deren Flimmerepithelien, bis in den Rachen und gelangen schließlich durch den Schluckakt in den Darm, wo zu bleiben, auszuwachsen und geschlechtsreif zu werden, sie nunmehr befähigt sind. Daß die Dinge für den Askaris des Menschen ebenso liegen wie die an Ratten und Mäusen studierten Vorgänge, ergibt sich aus den Versuchen *Stewarts* mit dem Schweine-Askaris (der vermutlich identisch

mit dem des Menschen ist). Auch der Selbstversuch *Joschidas* spricht dafür, der Teile der mit embryonierten Eiern von Ascaris lumbricoides infizierten Meerschweinchenlunge verschluckte und 75 Tage später typische Eier in seinem Stuhl nachweisen konnte, ebenso der Versuch von *Koino*, der 2000 embryonierte Eier verschluckte und an einer mit Fieber einhergehenden Lungenentzündung erkrankte, wobei sich im blutigen Sputum am 9.—16. Tage Askaridenlarven vorfanden.

Daß es sich also bei der Entwicklung und Wanderung der Askaridenlarve um für die menschliche Pathologie sehr wichtige Vorgänge handelt, die bisher nur sehr wenig bekannt sind, ist klar, und namentlich scheinen Leber und Lunge gefährdet zu sein. Die entsprechenden Veränderungen an den Versuchstieren, die *Fülleborn* für seine Experimente verwendet hat, sind von *Höppli* beschrieben worden und von *Hobmaier* für den Ascaris megalocephala beim Pferd ergänzt worden (sog. Nematodenknötchen in Leber und Lunge und anderen Organen), Sicher sind solche Knötchen auch beim Menschen anzutreffen; doch sind sie bisher anscheinend übersehen worden.

Die Frage, ob unser Granulom *nur* durch die Larven[1]) auf *metastatischem Wege* entstanden sein könnte, ist nach Lage der Dinge und dem klinischen Verlaufe wohl ganz abzulehnen. Zwar finden sich einzelne Larven bei der experimentellen Meerschweincheninfektion nach *Fülleborn* stets in der Bauchhöhle, und ebenso kann es vorkommen, daß einzelne Larven nach der Lungenpassage in den großen Kreislauf gelangen und metastatisch in die Mesenterial- oder Netzkapillaren verschleppt werden, von wo aus sie sich ausbohren können; aber, wie gesagt, für unseren Fall kommen diese Vorgänge nicht in Betracht, jedoch sind sie im Hinblick auf die menschliche Pathologie im Auge zu behalten.

Wenden wir uns nun kurz dem Granulom zu. Seine Entstehung verdankt er wohl hauptsächlich den abgelegten Eiern, die der Spulwurm dort hinterlassen hatte. Selbstverständlich hat letzterer selbst auch schon eine entzündliche Reizung des Netzgewebes hervorgerufen und vielleicht dadurch gerade günstige Bedingungen für die Einbettung der Eier geschaffen. Die weitere Proliferation geschieht aber ganz à conto der Eier. Die

[1]) Es ist bedauerlich, daß wir keine Abbildung der Larven geben können, deren Anwesenheit in Granulomen früher nicht beschrieben worden ist. Wir haben aber die Möglichkeit gehabt, in unserem Institut die Larven zahlreichen Ärzten und Studenten demonstrieren zu können.

Entwicklung tuberkelähnlicher Knötchen um die eingekapselten Eier erwähne ich nur; es ist ja das eine bekannte Erscheinung und als Pseudotuberkulose nicht nur um Parasiten, sondern auch um andere Fremdkörper in der Bauchhöhle beobachtet worden (*Helbing*-Tänieneier, *Miura*-Distomum, *Chiari*, *Schneider*, *Strada*-Oxyuren usw.). Im übrigen war der tuberkelähnliche Aufbau in unserem Falle viel weniger deutlich ausgeprägt, als im Falle von *Sehrt*. Die Anwesenheit von eosinophilen Zellen ist gleichfalls bekannt; sie findet sich übrigens in den Nematodenknötchen der inneren Organe der Tiere auch stets vor. Jedoch fehlen, ebenso wie im Falle von *Jamauchi*, die *Charcot-Leyden*schen Kristalle, die *Sehrt*. gesehen hat, wobei ich auf den Zusammenhang der *Charcot-Leyden*schen Kristalle mit den eosinophilen Zellen weiter näher nicht eingehen will. Was aber unser Granulom besonders auszeichnet, ist die Anwesenheit von Schaumzellen, die weder *Jamauchi* noch *Sehrt* gesehen haben, und die dem Granulom geradezu einen xanthomartigen Charakter verleihen.

Die nähere Untersuchung dieser Zellen ergibt aber eine völlige Abwesenheit doppellichtbrechender (anisotroper) Substanzen, was auch durch die mikrochemischen Reaktionen bestätigt werden konnte. Es handelt sich mithin um Pseudoxanthomzellen. Andererseits konnten wir die nicht uninteressante Tatsache feststellen, daß sowohl im Ei wie in der Leibeshöhle (in der Muskulatur) der Askariden beträchtliche Mengen sudanophiler Substanz, die anisotropen Charakter trägt, nachzuweisen ist. Diese Anwesenheit von lipoiden Substanzen ist für die Pathologie der Askaridenerkrankungen vielleicht nicht ohne Bedeutung; wir werden diese Frage noch weiter verfolgen.

Auch aus unserer Mitteilung ist wieder ersichtlich, daß die Askarideninfektion, die in der Hauptsache ja Kinder betrifft, keine belanglose Invasionskrankheit darstellt, was um so mehr ins Gewicht fällt, als die Häufigkeit der Helminthiasis nach dem Kriege anscheinend zugenommen hat; es scheint besonders, daß die Stadtbevölkerung, die früher gegenüber der Landbevölkerung einen geringeren Prozentsatz der Helminthiasis aufwies, jetzt ebenso stark verseucht zu sein scheint. Allgemeine hygienische Mißstände spielen hier sicher eine Rolle. Unter Berücksichtigung der wichtigen Untersuchungen *Füllcborns*, die zwar an Tieren angestellt sind, aber nach allgemeiner Ansicht auch auf den Menschen übertragen werden können,

kann man die mannigfaltigsten Erkrankungserscheinungen erwarten, u. a. pneumonische Prozesse, Lebererkrankungen usw. Man sollte bei einem askaridenverseuchten Material darauf achten — und wir werden das bei dem unserigen in der Zukunft tun —, und namentlich wäre es von Interesse, am Sektionsmaterial an Lungenausstrichen auf die Anwesenheit von Larven zu fahnden, um die Untersuchungen *Fülleborns* auch am Menschenmaterial zu stützen.

Anhangsweise seien einige kurze Daten über die *Verbreitung der Helminthiasis* bei uns in *Riga* gegeben: *Mikelson* fand unter 100 Helminthenträgern 77% Askariden, 16% Trichocephalus dispar, 5% Bothriocephalus latus, 3% Taenia solium, 2% Taenia saginata und 1% Oxyuren (in 8 Fällen Askaris und Trichocephalus zusammen). Wir ließen Untersuchungen des Stuhles an 175 Patienten unseres Krankenhauses anstellen, und zwar an solchen, bei denen der Verdacht einer bestehenden Helminthiasis nicht bestand (hauptsächlich aus der chirurgischen Abteilung). Es handelt sich in der überwiegenden Menge um Erwachsene bis ins höchste Alter hinein. Wir hatten einen positiven Befund in 53 Fällen = 32%, nach der *Anreicherungsmethode* nach *Thelemann* in 67 Fällen = 38%, und zwar fanden sich 40mal Askariden, 24mal Trichocephalus dispar, 2mal Oxyuren und 1mal Taenia saginata (in 10 Fällen Askaris und Trichocephalus gemeinschaftlich). Keinmal Bothriocephalus latus. Der Patient mit der Taenia saginata war übrigens seines Bandwurmes wegen ins Krankenhaus eingetreten. So klein auch das Material ist, läßt sich doch aus den angeführten Zahlen auf eine große Zahl von Parasitenträgern in Riga schließen. Andererseits fanden wir in 1103 Stuhluntersuchungen, die wir in unserem Laboratorium in den Jahren 1921—1926 zwecks Untersuchung (auf Blut, Parasiteneier, bei unbestimmten Magen-Darmsymptomen usw.) zugesandt erhielten, in 492 Fällen Parasiteneier = 38%, und zwar: Askariden in 233 Fällen, Trichocephalus dispar in 161 Fällen, Bothriocephalus latus in 33 Fällen, Taenia solium oder saginata in 11 Fällen, Milben in 15 Fällen[1]), Oxyuren in 2 Fällen und 1mal Balantidium coli. Man wird mithin bei der Bevölkerung Rigas auf ca. 35% Parasitenträger rechnen dürfen.

---

[1]) Hinsichtlich der Milben sei gesagt, daß es sich um Thyroglyphus farinae handelt. Nur in einem Falle hatten sie Diarrhöen hervorgerufen. (Siehe Literatur über Milben in den Fäzes: *Westphalen*, Deutsche med. Wschr. 1919. Nr. 48. 1024. Nr. 6. — *Ernst*, Berliner klinische Wschr. 1921. Nr. 5. — *Wertheimer*, Münch. med. Wschr. 1925. Nr. 45.)

Literatur.

Braun, Die tierischen Parasiten des Menschen. Leipzig 1925. — *Jamauchi*, Über Gewebsveränderungen, insbesondere Granulationsgeschwülste durch Askariden. Mitt. aus d. Grenzgeb. *37*. 1925. — *Tobiczyk*, Zentralbl. f. allg. Path. *36*. 1925. — *Takeuchi*, Virchows Arch. *258*. 1925. — *Kaiserling*, D. m. Wschr. Nr. 10. 1922. S. 341. — *Sabrazès*, Annal d'anat. med. chir. *2*. 1925. — *Janusz*, Durch Askariden bewirktes Intestinalemphysem. Frankf. Ztschr. f. Path. 34. 1925. — *Höppli*, Virchows Arch. *244*. 1923. — *Sehrt*, Über Askaridenerkrankungen der Bauchhöhle. *Bruns* Beitr. *51*. 1906. — *Kaufmann*, Patholog. Anat. 7. u. 8. Aufl. Bd. I, p. 684. — *Girgensohn*, Über chirurgische Komplikationen der Askaridenhelminthiasis. Deutsche Ztschr. f. Chir. *169*. 1922. — *Hobmaier*, Die Entwicklung von Ascaris megalocephalus des Pferdes. Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk. *52*. 1925. — *Derselbe*, Nematodenknötchen innerer Organe beim Pferde. Ebenda. — *Derselbe*, Entstehung des Aneurysma verminosum. Ebenda. *28*. 1925. — *Hendriok*, Askaridenreste unter dem Bilde subseröser Uterusmyome. Zentralbl. f. Gyn. *51*. 1926. — *Fujii*, Über die Verbreitung der Darmparasiten unter den Aino. XVI. Tag. d. Japan. Pathol. Ges. 1926. — *Sasaki*, Beobachtungen über die Beeinflussung der geistigen sowie körperlichen Entwicklung der Schulkinder durch die Askarideninfektion. Ebenda. — *Giardino*, Il Policlin. *33*. 1926. — *Bacheca*, Il Policlin. Ebenda. — *Mikelson*, Über Helmenthiasis, Latvijas ārstu žurnals. Riga 1925.

IV.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
[Direktor: Prof. Dr. *Kleinschmidt*].)

Dyspepsiekoliserum.

Experimentelle Grundlagen einer Serumprophylaxe und Serumtherapie der Dyspepsiekoliinfektion.[1])

Von

Prof. Dr. A. ADAM und Dr. CHEN HUNG TA,
Sekundärarzt. Schanghai.

Bacterium coli ist ein Sammelbegriff für eine größere Zahl nahe verwandter Bakterienarten. Die Unterscheidung hängt wesentlich von der Methodik ab. Die Frage der Variabilität kann hier nicht erörtert werden. Die Ähnlichkeit bürgt nicht für gleiche Bedeutung, namentlich in pathogenetischer Hinsicht.

Auch beim Säugling, mehr beim künstlich als beim natürlich ernährten, finden sich zahlreiche Koliarten. Sie lassen sich nach ihrem fermentativen Verhalten Zuckern und Alkoholen gegenüber, analog der *Jensen*schen Methode zur Bestimmung der Kälberruhrkoli, voneinander abtrennen, *wenn man gewisse Kautelen innehält (Adam).*

Außer bei der Kolipyurie kommt die Bedeutung der Kolibakterien bei keiner anderen Krankheit mehr in Frage als bei der sogenannten alimentären Intoxikation. Da hier von den bis jetzt nachgewiesenen etwa 15 verschiedenen Kolirassen vorwiegend ein und derselbe Typus gefunden wurde (Dyspepsiekoli), dürfte diesem wohl eine ätiologisch bedeutsame Rolle zuzuschreiben sein. Einwandfrei hat sich auch eine ausgesprochene Epithelaffinität der Kolibakterien im Darmkanal feststellen lassen, die trotz jeweilig reichlicher Mischinfektion niemals für azidophile Bakterien zutraf *(Adam* und *Froboese).*

Die experimentelle Bearbeitung der immunisatorischen Fähigkeit der Dyspepsiekoli sollte einen weiteren Prüfstein für

[1]) Nach einem Vortrage auf der 2. Tagung der Nordwestdeutschen Kinderärzte in Hamburg (22. 5. 1927).

ihre Sondernatur ergeben. Bekanntlich eignet sich die Agglutination nicht zur Unterscheidung nahe verwandter Kolirassen. Fünf von Kaninchen gewonnene Dyspepsiekoli-Immunsera agglutinierten nur den homologen Stamm *(Adam)*. Die neuen Versuche beziehen sich auf die Schutz- und Heilwirkung eines polyvalenten Dyspepsiekoli-Pferdeserum, das uns liebenswürdigerweise Herr Privatdozent Dr. *H. Schmidt* (Behringwerke, Marburg) herstellte. Die Untersuchung erfolgte auf breiter Basis an etwa 230 Meerschweinchen.

Das Dyspepsiekoliserum wurde mit vier anderen Koliseren bezüglich Schutzwirkung verglichen. Das „*Aggrecolin*" ist ein Koli-Rinderserum, das insbesondere zur Behandlung der bakteriologisch und klinisch verwandten Kälberruhr, einer Koliinfektion des Jungviehs, dient. Die hier vorkommenden Kolirassen sind zwar den Dyspepsiekoli ähnlich, ließen sich aber durch ihr Verhalten gegenüber Sorbit abtrennen. Aggrekolin kommt außerdem bei entsprechenden Erkrankungen von Fohlen, Lämmern und jungen Ziegen zur Anwendung. Das *Koliserum „Höchst"* wird von Pferden gewonnen, die mit Kolistämmen aus besonders schweren Intoxikationsfällen bei Säuglingen immunisiert sind. Es soll zur „Neutralisierung" der vom Darmkanal in den Kreislauf übergetretenen „Gifte" dienen. *Koli-Hammelserum (Sächs. Serumwerk)* ist auf Kolistämme eingestellt, die bei Kindern mit schweren Verdauungsstörungen isoliert worden sind, unter Berücksichtigung der Stämme, die sich durch hohen antagonistischen Index nach *Nißle* auszeichnen. Als viertes Vergleichsserum diente ein zweites Koliserum der Behringwerke, das in gleicher Weise mittels Kolistämmen aus schweren Peritonitisfällen Erwachsener gewonnen war *(Peritonitis-Koliserum, Behringwerke)*.

Über einschlägige vergleichende Tierversuche ist bisher nicht berichtet worden. Dagegen liegen Mitteilungen über Brauchbarkeit von Koliseren bei akuten Ernährungsstörungen der Säuglinge vor. *Plantenga* benutzte ein Koliserum von vorwiegend Stämmen pyelitiskranker Kinder und beobachtete bei intramuskulärer Einverleibung von 30 ccm, trotz Verzicht auf Hungerpause, nur unter Reduktion der Nahrungsmenge, ein sicheres, wenn auch relativ langsames Zurückgehen toxischer Erscheinungen. Normalserum und Koliserum anderer Herkunft erwiesen sich als unwirksam. *Hamburger* verwandte Aggrekolin intramuskulär in Mengen von etwa 10 ccm und hebt die Abnahme der Mortalität und den günstigen Einfluß auf toxische

Syndrome bei Toxikosen hervor (Mortalität bei 31 Fällen mit Serum behandelt 67,7%, bei 21 Fällen ohne Serum behandelt 95,3%). *Langer* und *Mengert* bedienten sich des Koli-Hammelserum (Sächs. Serumwerke). Sie sahen in 4 Fällen von Intoxikation *keine* Wirkung, sind aber nach Erfahrungen an zahlreichen Dyspepsiefällen überzeugt, daß die Serumanwendung wesentlich die Reparation unterstütze. Wenn auch die sichtliche Einschränkung der Gewichtsabnahme zum Teil auf den Verzicht einer kategorischen Hungerpause im Beginn der Behandlung zurückgeführt werden konnte, so war doch die Sicherheit, mit der möglichst unter Ausschaltung diätetischer Maßnahmen und in der Regel ohne Hungerperiode vorgegangen werden konnte, nach ihrer Ansicht offenbar in erster Linie dem Serum zu verdanken. Das Koliserum unterstützte die Reparation und ergänzte gewissermaßen das, was der künstlichen Heilnahrung fehlt und sie von der Frauenmilch unterscheidet.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß alle Beobachtungen an Kranken einer subjektiven Beurteilung unterworfen sind. Bei dem sporadischen Vorkommen der Krankheit, deren eigentlich toxische Symptome eine beträchtliche individuelle Mannigfaltigkeit aufweisen, bei der gleichzeitige Kontrolluntersuchungen sehr erschwert sind, die Beobachtungen unter Umständen mit solchen verglichen werden müssen, die zu anderen Zeiten und nicht immer unter gleichen Ernährungsbedingungen angestellt wurden, ist *vor der Anwendung eines Serum am Kranken die Prüfung auf Brauchbarkeit im Tierversuch unumgänglich.*

Nach der nunmehr genaueren Umgrenzung des Dyspepsiekolibegriffes sind wir in der Lage, vergleichende Untersuchungen am Tiere vorzunehmen.

I. Spezifität des Dyspepsiekoliserum.

Meerschweinchen von ca. 300 g erhielten je 1 ccm des Serum intraperitoneal und kurz darauf 1 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur von Bacterium coli. Es wurden 7 verschiedene Dyspepsiekoli- und 4 Normalkolistämme verwandt. 6 der Dyspepsiekoli (I—VI) waren aus Dünndärmen an Intoxikation verstorbener Säuglinge, einer (VII) aus Stuhl eines darmgesunden Säuglings gewonnen worden. Die Normalkoli (A 2, A 3, A 4, A 6) stammen aus Stühlen gesunder, künstlich ernährter Säuglinge. Ihre Differenzierung geht aus Tabelle I hervor:



Tabelle I.

	Saccharose	Sorbose	Rhamnose	Dulzit	Adonit	Sorbit
Dyspepsiekoli	+	+	+	+	0	0
A 2	+	+	+	+	0	+
A 3	+	+	+	0	0	0
A 4	+	0	+	+	0	+
A 6	+	0	+	0	+	+

Die mit diesen Stämmen infizierten Kontrolltiere starben durchschnittlich in 12—24 Stunden.

Kolitypen	Dyspepsiekoliserum (Behringwerke)	Kälberruhrkoliserum (Aggrekolin)	Koliserum „Höchst"	Peritonitis-Koliserum (Behring-Werke)	Koli-Hammelserum (Sächs. Serum-Werke)	Kontrollen
Dyspepsiekoli						
I	lebt	†	lebt	†	lebt	†
II	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	†
III	lebt			†	lebt	†
IV	lebt	†	†	†	lebt	†
V	lebt	†	†	†	lebt	†
VI	lebt	†	†		lebt	†
VII	lebt	†	†		lebt	†
Normalkoli						
A 2	lebt	lebt	†	†	†	†
A 3	lebt	†	†	†	lebt	†
A 4	†	†	†	†	lebt	lebt
A 6	†			†	†	†

Die Sera wiesen bezüglich ihrer Wirksamkeit beträchtliche Unterschiede sowohl untereinander auf, als auch teilweise in geringerem Grade gegenüber Dyspepsiekoli und Normalkoli. Das Dyspepsiekoliserum der Behringwerke und das Koli-Hammelserum der Sächs. Serumwerke zeigten unter den genannten Bedingungen einen vorzüglichen Schutz gegen sicher tödliche Infektionen mit 7 verschiedenen Dyspepsiekolistämmen. Sämtliche serumgeschützten Tiere blieben am Leben, sämtliche Kontrollen starben. Andererseits besaßen beide Sera nur eine beschränkte Schutzwirkung gegen Normalkolistämme. Das Kälberruhrserum „Aggrecolin", das Koliserum „Höchst" und das Peritonitis-Koliserum der Behringwerke waren dagegen ungeeignet. Die Mehrzahl der mit diesen Seren vorbehandelten Tiere ging zugrunde.

In beschränktem Umfange wurde noch die Wirkung von Normalpferdeserum gegen 2 Dyspepsiekolistämme und 3 Normalkolistämme geprüft. Sämtliche Tiere starben bis auf ein mit Normalkoli infiziertes.

Aus den Versuchen geht eindeutig hervor, daß es möglich ist, *ein spezifisch wirksames Serum gegen Dyspepsiekoli* herzustellen. Ferner zeigen sie, daß die schon kulturell erwiesene Abtrennung der Dyspepsiekoli von den Erregern der Kälberruhr auch immunisatorisch zu Recht besteht. Sie lassen schließlich erkennen, daß nicht beliebige Kolistämme toxischer Säuglinge zur Gewinnung eines spezifischen Serum geeignet sind, sondern daß eine besondere Auswahl getroffen werden muß. Die Berücksichtigung des antagonistischen Index ist offenbar brauchbar, einwandfreier aber dürfte die genaue biologische Differenzierung in der Weise sein, wie sie der eine von uns angegeben hat. Auch ein ebenso hergestelltes Koliserum zur Behandlung der Koliperitonitis Erwachsener war unwirksam gegen Dyspepsiekoliinfektion.

Die zunächst nur kulturell erwiesene Sondernatur der Dyspepsiekoli tritt damit auch in immunisatorischen Eigenschaften der Bakterien zutage.

Die folgenden Versuche beschäftigen sich mit der prophylaktischen und therapeutischen Leistungsfähigkeit des Dyspepsiekoliserum im Tierversuch.

II. Grenztiterbestimmung des Dyspepsiekoliserum.

Nach Feststellung der ungefähren Limes †-Dosis einer 24-stündigen Bouillonkultur eines bestimmten Dyspepsiekolistammes wurde die geringste Serummenge ermittelt, die bei intraperitonealer Einverleibung kurz vor Infektion gegen die gerade tödliche Kulturmenge schützt. Für alle folgenden Versuche dienten Meerschweinchen im Gewichte von ca. 300 g.

Limes †-Prüfung. Dyspepsiekolistamm *V.*

	Versuch		
	I	II	III
0,8 ccm Bouillonkultur i. p.	†	†	
0,6 „ „ „ „	†	†	
0,4 „ „ „ „	†	†	lebt
0,3 „ „ „ „	—	—	†
0,2 „ „ „ „	†	†	lebt
0,1 „ „ „ „	lebt		†
0,05 „ „ „ „	†		
0,02 „ „ „ „	lebt		

Von einer annähernd gleichen Kulturmenge an tritt die individuelle Resistenz der Tiere in Erscheinung. Die Menge von 0,2—0,4 ccm Bouillonkultur erwies sich in allen folgenden Versuchen als ausreichend zur tödlichen Infektion.

Wirksame Serummenge bei intraperitonealer Einverleibung.
(Dyspepsiekolistamm V.)

0,2 ccm Bouillonkultur i. p.	0,3 ccm Bouillonkultur i. p.	0,4 ccm Bouillonkultur i. p.
1,0 Serum lebt	—	—
0,5 „ lebt	0,5 Serum lebt	—
0,2 „ lebt	0,25 „ lebt	—
0,1 „ lebt	0,1 „ lebt	—
0,05 „ lebt	0,05 „ lebt	0,05 Serum lebt
0,02 „ lebt	0,025 „ lebt	0,025 „ lebt
Kontrolle †	0,01 „ lebt	0,01 „ lebt
	Kontrolle †	0,005 „ lebt
	„ †	0,0025 „ †
	„ †	0,001 „ †
		0,0005 „ lebt
		Kontrolle †
		„ †

Das Dyspepsiekoliserum besitzt eine außerordentlich starke Schutzwirkung bei intraperitonealer Einverleibung. Noch in Menge von 0,005 ccm schützte es Meerschweinchen von ca. 300 g gegen die etwa doppelte tödliche Dosis eines virulenten Dyspepsiekolistammes. Wie aus der dritten Versuchsreihe hervorgeht, muß man in solchen Versuchen mit der individuellen Resistenz der Tiere rechnen. Auf diese ist zurückzuführen, daß unter Umständen sogar 0,0005 ccm Serum Schutzwirkung besitzen können, während 0,001 und 0,0025 ccm nicht mehr ausreichen.

Bei subkutaner und intramuskulärer Seruminjektion liegen die Verhältnisse für die Abtötung intraperitoneal zugeführter Keime begreiflicherweise nicht so günstig. Das Serum gelangt nicht in genügender Konzentration an den Krankheitsherd. Es sind wesentlich größere Serummengen erforderlich. Die Infektion mit 0,3 ccm 24stündiger Bouillonkultur (Stamm V) erfolgte erst 8 Stunden nach der Seruminjektion, in der Annahme, daß dann genügend Serum resorbiert war.

Wirksame Serummenge bei	
subkutaner Einverleibung	intramuskulärer Einverleibung
0,5 Serum lebt	0,5 Serum lebt
0,25 „ lebt	0,25 „ lebt
0,1 „ †	0,1 „ † (nach 48 Stunden)
0,05 „ †	0,05 „ lebt
0,025 „ lebt	0,025 „ lebt
0,01 „ †	0,01 Serum † (nach 48 Stunden)
0,005 „ †	0,005 „ lebt
Kontrolle †	Kontrolle † (nach 20 Stunden)
Kontrolle †	Kontrolle † (nach 12 Stunden)
	Kontrolle † (nach 12 Stunden)

Sicher wirksam waren sowohl bei subkutaner wie intramuskulärer Serumzufuhr noch 0,25 ccm Serum gegen die tödliche Grenzdosis. In einem Falle genügte aber schon 0,025 ccm bei subkutaner und sogar 0,005 ccm bei intramuskulärer Einverleibung; und mit unzureichenden Serummengen vorbehandelte Tiere zeigten deutlich eine verlängerte Lebensdauer von 48 Stunden statt 12—20 Stunden nach der Infektion.

III. Wirkungsdauer der Serumprophylaxe.

Meerschweinchen von ca. 300 g erhielten 5 bis 48 Tage vor der intraperitonealen Infektion mit gerade tödlicher Dosis je 1 ccm Dyspepsiekoliserum subkutan und wurden alle, zusammen mit der Kontrolle, am gleichen Tage infiziert.

Infektion	**48**	**Tage**	**nach**	**Seruminjektion**	†
„	46	„	„	„	†
„	44	„	„	„	†
„	42	„	„	„	†
„	38	„	„	„	†
„	36	„	„	„	†
„	27	„	„	„	†
„	18	„	„	„	†
„	10	„	„	„	†
„	5	„	„	„	lebt
				Kontrolle	†

Das Serum verliert schon wenige Tage nach der Einverleibung seine Wirksamkeit. Nur das Tier, welches 5 Tage vor der sicher tödlichen Infektion subkutan eine relativ große Serummenge von 1 ccm erhalten hatte, blieb am Leben. Schon nach 10 Tagen war die prophylaktische Leistung erschöpft. Eine Serumprophylaxe gegen Dyspepsiekoliinfektion kommt also auch beim Kinde wohl nicht in Frage.

IV. Therapeutische Wirkung des Dyspepsiekoliserum.

Die Heilkraft des Serum wurde in der Weise geprüft, daß Meerschweinchen von ca. 300 g, denen eine tödliche Kulturmenge intraperitoneal injiziert war, in Abständen von 1 Stunde bis zu 8 Stunden nach der Infektion 1 ccm Dyspepsiekoliserum intraperitoneal erhielten.

Eine therapeutische Wirkung ist unverkennbar. Bei einer tödlichen Grenzdosis gelingt es unter Umständen, die Tiere bis zu 7 Stunden nach der Infektion am Leben zu erhalten, die Wirkung kann aber auch schon nach 5 Stunden erschöpft sein. Ein

Dyspepsiekoli-serum	Dyspepsiekoli Stamm V 0,2 ccm Bouillonkultur	Dyspepsiekoli Stamm V 1,0 ccm Bouillonkultur	Dyspepsiekoli Stamm VI 1,0 ccm Bouillonkultur	
			Versuch 1	Versuch 2
sofort	lebt	lebt	lebt	lebt
nach 1 Stunde . .	lebt	†	lebt	†
„ 2 Stunden. .	lebt	†	†	lebt
„ 3 „ . .	lebt	†	†	
„ 4 „ . .	lebt	†	†	lebt
„ 5 „ . .	†	†	†	
„ 6 „ . .	lebt	†	†	
„ 7 „ . .	lebt	†	†	
„ 8 „ . .	†	†	†	†
Kontrolle.	†	†	†	†
„	†			

individueller Faktor spielt mit hinein. Bei massiger Infektion mit ca. 5fach tödlicher Dosis waren die Tiere schon nach einer Stunde nicht mehr zu retten. Ein anderer Dyspepsiekolistamm zeigte ähnliche Verhältnisse.

Das Dyspepsiekoliserum besitzt also in prophylaktischer und therapeutischer Hinsicht eine deutliche, aber begrenzte Wirksamkeit. Es kommt wesentlich auf die Höhe der Infektionsdosis und die Applikationsweise des Serums an. Bringt man das Serum kurz vor der gerade tödlichen Infektion an den Infektionsort, so genügen erstaunlich geringe Serummengen, um das Tier zu schützen. Wird das Serum aber *fern* vom Infektionsort injiziert, so sind wesentlich höhere Dosen zum Schutze erforderlich. An den Infektionsort selbst gebracht, vermag das Serum, wenn auch in großer Dosis, noch beträchtliche Zeit *nach* der tödlichen Infektion seine Wirksamkeit zu entfalten. Es besitzt also eine beachtenswerte therapeutische Bedeutung, vorausgesetzt, daß es in genügender Konzentration an den Infektions*herd* gelangt. Die prophylaktische Wirkungsdauer ist dagegen sehr begrenzt. Das Serum wird offenbar bald wieder aus dem Organismus eliminiert.

Da es sich um Tierversuche handelt, bei denen ein ganz anderer Infektionsmodus statthat als beim darminfizierten Säugling, so ist ein Analogieschluß nicht möglich. So viel läßt sich aber wohl vermuten, daß es beim kranken Kinde wesentlich auf den Zeitpunkt der Seruminjektion, auf die Serummenge und auf die Art der Applikation ankommen dürfte. Eine bakterizide Beeinflussung der im Dünndarmlumen vermehrten Kolibakterien ist wohl kaum in nennenswertem Ausmaße zu erwarten. Eher ist dagegen eine Schutzwirkung gegen die Organinfektion denk-

bar, wenn die Serumzufuhr rechtzeitig in genügender Menge erfolgt. Die abnorme Bakterienvermehrung am eigentlichen Krankheitsherde im Dünndarme (weniger im Dickdarme) kann nach heutigen Kenntnissen nur auf dem Wege der antibakteriellen Diät beeinflußt werden, in der Weise, wie sie sich praktisch bewährt hat. Der Serumanwendung dürfte demnach eine unterstützende Bedeutung zukommen.

Literatur.

Adam, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 101. 1923. Bd. 116. 1927. — *Hamburger,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 93. 1921. — *Langer* und *Mengert,* Ztschr. f. Kindern. Bd. 31. 1922. — *Plantenga,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 86. 1917.

V.

(Aus der Universitätskinderklinik (Stefanie-Kinderspital) in Budapest [Direktor: Prof. Dr. *Johann v. Bókay*].)

Untersuchungen zum Studium des Zusammenhanges zwischen Blut- bzw. Plasma-Chlor und Magensekretion bei pathologischen Verhältnissen im Kindesalter.

Von

Dr. FRANZ v. ROHRBÖCK und Dr. JOSEF ISTVÂNCSICS.
Assistent der Klinik.

Während die Magenuntersuchungen bei Erwachsenen sowohl in Hinsicht der Technik wie auch der Präzisität einen immer größeren Fortschritt aufweisen und auch die diesbezüglichen Untersuchungen der modernen Säuglingsheilkunde mit ihnen fast gleichen Schritt halten, sind die derartigen Untersuchungen im Kindesalter noch recht lückenhaft.

In einer früheren Arbeit haben wir [1], [2]) auf Grund eines größeren Materials dargelegt, daß die durch das *Ewald-Boas*sche Probefrühstück gewonnenen Ergebnisse (statt Tee wurde Wasser gereicht) bei unbestimmten Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit bzw. bei unregelmäßigen Magenbeschwerden, von Zeit zu Zeit sich einstellenden Erbrechen und Durchfällen, bei den sogenannten *gastroenteropathischen Kindern* subnormale Salzsäurewerte und im großen und ganzen normale Gesamtaziditätswerte aufweisen. Bei tuberkulotischen Kindern haben wir diese Werte auffallend niedrig gefunden. Demgegenüber konnte bei Neuropathikern eine gewisse Hyperazidität bzw. Hypersekretion und Hypermotilität konstatiert werden.

Zweifellos können aber die auf diese Weise durch das einfache Probefrühstück gewonnenen Resultate nicht als treues Ebenbild der Magensekretion betrachtet werden; denn der mit dem Probefrühstück ausgeheberte Mageninhalt gibt uns nur über die Qualität der Verdauung bzw. Sekretion *im Zeitpunkt der Ausheberung* Aufschluß, mit anderen Worten kann der durch die einmalige Ausheberung gewonnene Wert gleichsam als Momentaufnahme der Magensekretion betrachtet werden.

Die älteren Untersuchungen von *Scheer* [3]), [4]), [5]), [6]) und die neueren von *Mosonyi-Léray* [18]) bei Säuglingen weisen darauf

hin, daß zwischen der Magensekretion und dem Chlorgehalt des Blutes bzw. HCl-Gehalt des Magens ein gewisser Zusammenhang besteht, indem zu Beginn der Verdauung, wo nämlich die HCl-Sekretion beginnt, der Chlorspiegel des Blutserums jäh hinabstürzt, im weiteren Verlaufe der Verdauung die Senkung eine immer sanftere wird, um dann im Zusammenhang mit der Entleerung des Magens sein ursprüngliches Niveau wieder zu erreichen.

Diese Feststellungen führten zu dem Gedanken, ob nicht das Probefrühstück im Kindesalter auch unter pathologischen Verhältnissen durch gleichwertige Untersuchungen zu ersetzen wäre, und falls ja, mit welchem Erfolg? Die Untersuchungen von *Scheer* erstreckten sich nämlich nur auf Säuglinge, und sowohl seine wie auch die Ergebnisse von *Stoltenberg*[7]) und *Salomon*[8]) beziehen sich außer normalen Säuglingen höchstens nur auf gewisse veränderte Verhältnisse (Abänderung der Ernährung, Überdosierung des Fettes usw.). Unsere Untersuchungen beziehen sich nur auf das strenggenommene Kindesalter, das sind die Jahre zwischen 4 und 14, und zwar auf solche Fälle, wo wir Grund hatten, eine vom Normalen abweichende Magenfunktion zu vermuten — sei es in Hinsicht der Sekretion, der HCl-Werte oder der Motilität.

Zur Entscheidung der Frage, ob diese angenommene pathologische Veränderung in der Tat besteht, wurde in jedem Fall auch ein Probefrühstück gereicht, und zwar gleich den früheren Untersuchungen und im Sinne des dort Erörterten, auch diesmal mit Wasser statt Tee.

Der Gang der Untersuchung war folgender: eine Stunde vor dem Probefrühstück, bei nüchternem Magen erfolgte die erste Blutentnahme, nach einer Stunde das Probefrühstück, ¾ Stunde hernach schritten wir zur Ausheberung und gleichzeitig zur zweiten Blutentnahme, und nach wiederum einer Stunde zur dritten Blutentnahme. Der ausgeheberte Mageninhalt wurde in der üblichen Weise auf seinen HCl-Gehalt und Gesamtazidität untersucht. Die Blutentnahme geschah aus einer Armvene, und da wir jedesmal nur 4 ccm benötigten, verlief sie immer leicht und anstandslos.

Die Bestimmung des Chlorspiegels geschah im wesentlichen nach der Methode von *Korányi*. Die Bestimmungen wurden jedesmal sowohl im Plasma, wie im Gesamtblut ausgeführt. Um die Fehlerquellen der Methodik möglichst auszuschalten, wurden sämtliche Bestimmungen parallel zweimal ausgeführt

und bei eventuell sich ergebenden Differenzen der Mittelwert genommen. Es ist jedoch zu bemerken, daß sich nur selten Differenzen zwischen den beiden Bestimmungen ergaben, und auch diese betrugen nie mehr als ein bis zwei Hundertstel.

Hier soll erwähnt werden, daß wir die Chlorbestimmungen im Gegensatz zu *Scheer* nicht nur im Serum, sondern auch im Plasma vornahmen. Dies ist begründet in der Tatsache, daß der Chlorgehalt von Gesamtblut und Serum verschieden ist [*Snapper*[9])], und somit die Gesamtblutchlorbestimmungen — falls sie nicht mit Serumchlorbestimmungen verbunden werden — allein nicht viel besagen. Demgegenüber ist der NaCl-Gehalt von Plasma und Serum ungefähr derselbe. Daß der NaCl-Gehalt von Serum und Gesamtblut nicht übereinstimmen, ist nach *Hamburger* und *Snapper* nicht damit zu erklären, daß das Blutplasma für Chlor impermeabel ist, sondern damit, daß für die osmotischen Verschiebungen im Blutplasma nur die Konzentration der Flüssigkeit von Bedeutung ist.

Salomon hält nur die Bestimmung des NaCl-Serums und nicht die des Gesamtblutes für wichtig und erforderlich. Daß die parallele Bestimmung beider Werte, wie wir es machten, wohl begründet ist, erhellt zur Genüge aus dem Nachfolgenden, denn nicht nur stimmen die Werte nicht überein, sondern sie sind oft einander widersprechend.

Bezüglich des NaCl-Gehaltes des Plasmas bzw. Gesamtblutes sind wir aus bestimmten, unter normalen Verhältnissen gleichsam ständigen Werten ausgegangen. Die Schwankungen des Chlorspiegels an verschiedenen Tagen sind bei demselben Individuum keine bedeutenden (0,02—0,04), auf das Blut bezogen bei Erwachsenen 0,51% nach *Boenheim*[10]), 0,44—0,47% nach *Biernacki*, auf das Serum bezogen 0,575—0,637% nach *Veil*[11]), 0,67% nach *Kinneberg*. Nach *Scheer* ist der NaCl-Wert des Serums 0,50—0,59%, *Opitz*[13]) und *Schober*[12]) geben dafür 0,42—0,48%, für den NaCl-Wert des Gesamtblutes 0,55—0,64% an, jedesmal unter normalen Verhältnissen.

Dies vorauszuschicken war notwendig, denn als Ausgangspunkt dienten uns diese normalen Werte.

Untersucht wurden insgesamt 17 Kinder (7 Knaben und 10 Mädchen), bei denen in besagter Weise Probefrühstück und Chlorspiegelbestimmungen sowohl im Plasma wie im Gesamtblut vorgenommen wurden. Sämtliche Chlorbestimmungen geschahen in jedem Falle doppelt. Außerdem wurden in der Mehrzahl der Fälle auch p_H-Bestimmungen vorgenommen. Die Untersuchten wurden teils schon direkt mit Magenbeschwerden auf-

genommen, teils infolge von anderen Krankheiten, und die Notwendigkeit der Magenuntersuchung ergab sich im Laufe der Behandlung. Bezüglich des Alters wurden nur Kinder in den Jahren 4 bis 14 der Untersuchung unterzogen. Erstens wollten wir kleinere Kinder nicht den Unannehmlichkeiten der wiederholten Blutentnahme aussetzen, andererseits haben wir die Sekretionsverhältnisse und Chemismus kleinerer Kinder in unserer früheren gleichgerichteten Arbeit zur Genüge besprochen. Die Untersuchungen wurden im allgemeinen wegen unbestimmter Magenbeschwerden ausgeführt. In der Mehrzahl der Fälle konnten die Kinder nur so viel sagen, daß sie seit Wochen oder Monaten an Schmerzen in der Magengegend leiden, die nur selten von den Mahlzeiten abhängig sind, sondern meistens in ganz unregelmäßigen Zeitabschnitten, einmal zu nüchternem Magen, das andere Mal nach einer Mahlzeit auftreten. In einigen Fällen ergab die Anamnese eine *gastroenteropathische Diathese* mit zeitweise sich einstellenden Durchfällen und Erbrechen als Hauptklage.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen stellen wir in nachfolgenden zwei Tafeln zusammen:

Fälle mit hypazidem und normazidem Mageninhalt.

Nr.	Name	HCl	Gesamtazidität	Chlorspiegel						p_H
				im Gesamtblut			im Plasma			
				I	II	III	I	II	III	
1	U. A. 1938	4	26	0,440	0,461	0,478	0,585	0,581	0,569	1,69
2	D. I. 367	5	23	0,491	0,487	0,480	0,581	0,570	0,569	—
3	P. J. 587	6	27	0,471	0,483	0,493	0,556	0 570	0,559	—
4	Cz. A. 2026	9	28	0,483	0,490	0,494	0,594	0,575	0,575	—
5	W. I. 2081	9	40	0,487	0,488	0,496	0,546	0,548	0,585	—
6	W. K. 2162	14	38	0,512	0,507	0,515	0,601	0,611	0,585	—
7	L. M. 1783	18	39	0,535	0,483	0,478	0,605	0,601	0,585	1,76

Fälle mit hyperazidem Mageninhalt.

Nr.	Name	HCl	Gesamtazidität	Chlorspiegel						p_H
				im Gesamtblut			im Plasma			
				I	II	III	I	II	III	
8	M. E. 1844	22	42	0,550	0,515	0,500	0,630	0,644	0,623	1,67
9	V. B. 1863	24	66	0,509	0,500	0,500	0,594	0,603	0,604	1,72
10	S. J. 1952	20	52	0,475	0,481	0,488	0,651	0,677	0,619	—
11	M. M. 2078	25	46	0,425	0,431	0,455	0,575	0,551	0,551	1,73
12	J. I. 1901	33	45	0,475	0,505	0,531	0,605	0,566	0,572	1,36
13	V. E. 371	45	70	0,496	0,509	0,500	0.591	0,588	0,592	—
14	I. J. 1835	47	70	0,469	0,487	0,499	0,607	0,588	0,597	1,32
15	G. I. 2157	50	72,5	0,467	0.464	0,462	0,563	0,560	0,540	—
16	H. I. 1836	52	84	0,522	0,507	0,472	0,607	0,624	0,612	1,32
17	R. B. 1937	55	70	0,509	0,503	0,494	0,608	0,600	0,584	1,25

Zu den Kolumnen, welche die Werte der Chlorbestimmungen enthalten, sei sowohl für das Gesamtblut wie für das Plasma bemerkt, daß in der ersten Kolumne die Werte verzeichnet sind, die eine Stunde vor dem Probefrühstück gefunden wurden, in der zweiten diejenigen zur Zeit des Probefrühstückes, in der dritten Kolumne aber diejenigen, die aus dem eine Stunde nach Ausheberung des Probefrühstückes genommenen Blute gewonnen wurden. Die Werte der parallelen Bestimmungen sind nicht gesondert aufgezeichnet, dort, wo die Werte einigermaßen differierten, sind die Mittelwerte eingestellt.

Die hier verzeichneten Werte verdienen aus mehreren Gesichtspunkten Aufmerksamkeit. Betrachtet man die Chlorwerte, so fällt einem auf, daß die Gesamtblut- und Plasmachlorwerte voneinander vollständig unabhängig sind, richtiger ausgedrückt, ist der Chlorspiegel des Gesamtblutes in jedem Falle und bei jeder Bestimmung bedeutend höher als die korrespondierenden Werte des Plasmas. Mit diesem unseren Ergebnis können wir nur in jedem Falle die Erfahrungen von *Hamburger*, *Snapper* u. a. bestätigen. Obwohl hier der Chlorspiegel des Blutserums ständig unter dem Niveau desjenigen des Gesamtblutes bleibt, kann diese regelmäßige Differenz nicht auf das Verhältnis beider Werte untereinander übertragen werden. Betrachten wir nämlich die in der Tabelle verzeichneten Daten, so würden wir nach theoretischer Überlegung erwarten, daß die Untersuchungen aus zu verschiedenen Zeiten gewonnenem Blute gleiche oder wenigstens proportionale Schwankungen vom Gesamtblut- und Plasmawerte aufweisen werden. Mit anderen Worten: sinkt der Chlorspiegel des Plasmas, so wäre eine — allerdings weniger ausgesprochene — Senkung des Chlorspiegels vom Gesamtblut zu gewärtigen, und umgekehrt. Diese Relativität ist aber höchstens in einem Drittel der Fälle zu finden. Laut unseren Ergebnissen kann man demnach aus dem Plasmachlorspiegel auf den Gesamtchlorspiegel nicht mit Sicherheit schließen. Noch weniger ist bei Reihenuntersuchungen der Rückschluß aus der Veränderung des einen auf diejenige des anderen erlaubt.

Wenn wir von den verschiedenartigen beiden Werten die Plasmawerte in Betracht ziehen, welche mit dem durch *Scheer* und *Salomon* befürworteten Plasmawert gleichwertig ist, und nach der durch diese Autoren gefundenen regelmäßigen Veränderung des Plasmachlorspiegels forschen, die sich in einer jähen Senkung des Chlors zu Beginn der Verdauung und in

einem Emporsteigen zum normalen Niveau am Ende derselben kundtut, so wird diese laut den in unserer Tabelle mitgeteilten Daten nicht immer zu finden sein. Wir sehen nämlich ungefähr nur in der Hälfte der Fälle (10 Fälle = 59,4%) das Plasmachlor am Höhepunkt der Verdauung, eine Stunde nach Verzehrung des Probefrühstückes, gewissermaßen sinken, doch dieses Sinken ist — wenigstens in einem Teil der Fälle — bei weitem kein jähes. Wenn wir das Verhalten des Plasmachlors auch weiterhin verfolgen, so sehen wir auch unter diesen 59,4% nur sehr selten (in 2 Fällen) eine neuerliche Erhöhung des Chlors. Schließlich findet sich auch bei diesen seltenen Fällen keiner, bei welchem das Chlor 2 Stunden nach verzehrtem Probefrühstück sein ursprüngliches Niveau erreicht hätte.

Wenn wir unser Augenmerk auf das Verhalten des Chlors in den übrigen 7 Fällen richten, so finden wir nicht nur keine Senkung, sondern sogar ein gewisses Emporsteigen des Chlors zu Beginn der Verdauung, welches ganz formidabel sein kann (Fall Nr. 3 und 14); in anderen Fällen ist das Plasmachlor am Gipfel der Verdauung im Steigen begriffen, um dann am Ende derselben auf sein ursprüngliches Niveau oder noch tiefer zu sinken.

Das eigentliche Ziel unserer Untersuchungen war aber nicht das Verhalten des Chlorspiegels selbständig zu verfolgen, sondern einerseits das Verhalten von Blut- bzw. Plasmachlor parallel mit der Magenazidität zu prüfen, das ist die Relation des Chlorgehaltes von Plasma und Magensaft zu bestimmen, andererseits zu klären, ob und welch ein Zusammenhang zwischen der veränderten Magensaftazidität und Plasmachlorspiegel besteht. Bestünde solch ein Zusammenhang, so würden unsere Untersuchungen, die ein mannigfaltiges Bild der verschiedenen Sekretionstypen aufweisen, ihn gewiß aufdecken. Doch können wir keineswegs behaupten, daß eine solche Relation aufzufinden sei. Denn vergleichen wir z. B. die eine Stunde vor dem Probefrühstück gefundenen Plasmachlorwerte mit den Sekretionswerten des Probefrühstückes, so können wir keineswegs behaupten, daß für hypazide Werte durchwegs niedrigere oder durchwegs höhere Plasmachlorwerte charakteristisch sind als für hyperazide. Denn z. B. weist der ausgesprochen hyperazide Fall Nr. 15 einen niedrigeren Plasmawert auf als die ebenfalls ausgesprochen hypaziden Fälle Nr. 1 und 2. — Unsere Fälle sind mit Absicht so gruppiert, daß die Reihe mit den Fällen niederster Magensekretion beginnt und die Reihenfolge

durch das Verhalten des HCl bestimmt wurde. Bestünde die Theorie zu Recht, so würde damit gleichzeitig und automatisch eine auf- oder absteigende Reihenfolge der Plasmachlorwerte mitbestimmt sein. Dem ist aber nicht so.

Auch von den p_H-Bestimmungen, die wir bei einem Teil der Fälle ausführten, erhofften wir einiges über die erwähnten Zusammenhänge zu erfahren. Obwohl die Bestimmung nur in 8 Fällen ausgeführt wurde, glauben wir feststellen zu dürfen, daß ein innerer Zusammenhang zwischen diesem Wert der Magensekretion und dem Plasmachlorwert besteht.

Es erübrigt sich hierin eine ausführliche, detaillierte Besprechung von Quantität und Qualität des ausgeheberten Mageninhaltes einzugehen. Nur soviel erlauben wir uns zu erwähnen, daß Motilität und Sekretion sich nicht immer decken, wie das unter vielen Autoren auch von *Mészöly*[14]) und *uns* betont wurde.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen steht wenigstens scheinbar im Gegensatz mit der Meinung der erwähnten Autoren. Der Gegensatz — es sei betont — ist aber nur ein scheinbarer. Denn erstens hat die Mehrzahl der Autoren (*Scheer, Salomon, Stoltenberg, Schober, Mosonyi, Lévay*) die Bestimmung des Chlorspiegels bei Säuglingen, und zwar bei gesunden Säuglingen vorgenommen. Die Untersuchungen von *Boenheim, Kaltstein* und *Mosonyi* beziehen sich auf Erwachsene. Nach diesen Autoren ist die Chloridkonzentration ein sicherer Maßstab für die Beurteilung der Magensekretion, doch wäre es unseres Erachtens verfrüht, diese These als allgemeingültig aufzustellen; denn auch *Scheer* betont, daß dieses bei Säuglingen wahrgenommene eigenartige Verhalten bei älteren Kindern nicht mehr beobachtet werden konnte. All unsere Untersuchungen beziehen sich auf das Kindesalter, und zwar auf Kinder, bei welchen irgendein pathologischer Zustand supponiert werden konnte. Ob die Supposition richtig war, wurde in jedem Falle mit dem Probefrühstück kontrolliert. Unsere Fälle gehören ohne Ausnahme, sei es in bezug der Motilität oder der Sekretion, in das Bereich des Pathologischen, demnach ist ein vom Normalen abweichendes Verhalten durchaus begründet.

Die Frage ist nur, wie das zu erklären ist?

Scheer erklärt das zuerst von ihm beobachtete und mit der Ernährung zusammenhängende eigentümliche Verhalten des Chlorspiegels mit der Hypothese, wonach das Chlor des Serums sinkt, weil es zum Bilden der Salzsäure des Mageninhaltes verwendet wird. *Schober* macht sich diese Annahme nur teilweise

zu eigen und schließt sich an *Boenheim*, demzufolge die zum Bilden des Magensaftes nötigen Chloride nur teilweise dem Serum, sondern größtenteils dem Gewebssaft entstammen. Im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme setzt sich also nicht nur die Magenverdauung in Gang, sondern es wird — mit Hilfe einnes chemischen Reflexes — auch ein gewisses Chlordepot mobilisiert, und es beginnt von da an eine Strömung des Chlors gegen das Blut.

Das infolge dieser Strömung aus den Geweben in das Blut eintretende Chlor wird teils zum Bilden der im Magen nötigen Salzsäure benützt, teils durch die Niere ausgeschieden. Dafür würden auch die Untersuchungen *Boenheims* zeugen, wonach die Chlorausscheidung des Harns zu Beginn der Verdauung übergangsweise steigt. Würde diese durch *Schober* schön ausgebaute Theorie in ihrer Gänze zu Recht bestehen, so würde man bei der Hyperchlorhydrie das normale Maß bedeutend übersteigende Chlorwerte erwarten, bei Hypaziden dagegen weit niedrigere. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sprechen aber dagegen. Da aber unsere Fälle pathologisch waren und keine normalen Sekretionsverhältnisse aufwiesen, wäre es möglich, daß dieser gewisse chemische Reflex, der zur normalen Sekretion nötig ist und der die Mobilisation des Chlordepots bedingt, in krankhaften Fällen aus unerklärlichem Grunde sich überhaupt nicht oder in nicht genügendem Maße einstellt, und somit die Wanderung des Chlors ganz oder teilweise unterbleibt.

Damit ist eigentlich die Antwort auf die vor den Untersuchungen aufgeworfene Frage gegeben, ob eine ständige Relation zwischen dem Probefrühstück und dem Plasma- bzw. Blutchlorspiegel besteht in der Weise, daß aus dem einen auf das andere geschlossen, das eine durch das andere ersetzt werden kann.

Da es demnach nicht gelungen ist, die Magensekretionsprüfung des Kindesalters auf diesem Wege der Vollkommenheit näherzuführen, stellt sich naturgemäß die Frage, ob es nicht etwa auf anderem Wege gelingen würde, einen tieferen Einblick in die pathologischen Verhältnisse des Magens von Kindern zu erlangen?

Russische Autoren (*Iwanoff-Gluchowa-Sawschinsky* [15]), *Wolowik* [16]), *Boldyreff*) haben — meist bei Säuglingen — statt mit dem einfachen *Ewald-Boas*schen Probefrühstück mit extraktiven Stoffen (*Liebig*sches Extraktum, Kohlsaft) Untersuchungen durchgeführt und suchten durch fraktionierte Methode die Prüfung

des Sekretionsverlaufes zu vervollkommnen. Große Beachtung gebührt den diesbezüglichen Untersuchungen *Vándorfys*[17]), [18]) bei Erwachsenen. Insbesondere scheinen seine Belastungsproben von Bedeutung zu sein, doch können diese in der Kinderpraxis wohl kaum praktische Verwendung finden. Und das aus mehreren Gründen. Während nämlich die Magenbeschwerden Erwachsener in der Mehrzahl auf ernstere organische Veränderungen zurückzuführen sind (Ulkus, Karzinom), gehören solche Veränderungen im Kindesalter zu den allergrößten Seltenheiten. Ferner stoßen die fraktionierten Magenprüfungen bei Erwachsenen auf nur unbedeutende oder gar keine Schwierigkeiten; demgegenüber können bei Kindern wiederholte Magenprüfungen schon bedeutend schwerer durchgeführt werden. Dem Erwachsenen kann ja klargelegt werden, daß die Wiederholung der Untersuchungen in seinem eigenen Interesse liegt; das Kind, und speziell das Kleinkind, ist solchen Argumenten nicht zugänglich. Und wer einmal bei einem schlecht essenden Kinde die Verzehrung des Probefrühstückes mit angesehen hat, wird wohl von der Durchführung einer derartigen Belastungsprobe bestimmt Abstand nehmen. Und doch sind es zweifellos derartige Untersuchungen, die den größten Erfolg versprechen. Das treue Spiegelbild der Magensekretion konnte am besten noch aus dem mit der Dauer- oder Duedonalsonde ausgehobenen Magensaft gewonnen werden. Doch hier stehen wir wieder der früher erwähnten Schwierigkeit gegenüber, denn solche Untersuchungen sind bei kleinen Kindern in der Regel undurchführbar. Das eigentliche Kindesalter nimmt in bezug auf solche Untersuchungen einen ganz speziellen Platz ein. Denn während der Erwachsene in der Hoffnung auf Genesung, sowie aus seinem Vertrauen zum Arzt und zur Untersuchungsmethode desselben keine Schwierigkeiten bereitet, der Säugling dagegen als sozusagen willenloses Medium herhalten muß, wird das Kind bei allen länger dauernden Untersuchungen unsere Absichten auch bei der bestmöglichsten Beaufsichtigung willkürlich oder unwillkürlich vereiteln.

Zusammenfassung.

Im Kindesalter zeigen die mit der Untersuchung der Magensekretion parallel ausgeführte Plasmachlorbestimmungen — im Gegensatz zu den bei Säuglingen und Erwachsenen gefundenen Ergebnissen — nicht den Parallelismus, der erwartet

werden konnte. — Die Ursache liegt in dem Umstande, daß die Magenpathologie des Kindesalters selten zu Extremen neigt. Zur Beurteilung und Erkenntnis der Magenveränderungen im Kindesalter halten wir, da in diesem Alter meist nur orientierende Werte benötigt werden, das einfache Probefrühstück für das einfachste.

Literatur.

[1]) *Rohrböck*, Magy. Orv. Arch. XXI. Bd. 2. H. — [2]) *Derselbe*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 109. — [3]) *Scheer*, Ztschr. f. Kinderh. 31. Bd. 3. H. — [4]) *Derselbe*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 91. — [5]) *Derselbe*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 94. — [6]) *Derselbe*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. XXX. H. 6. — [7]) *Stoltenberg*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. XXX u. XXXI. — [8]) *Salomon*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. XXXII. — [9]) *Snapper*, Biochem. Ztschr. Bd. 51. — [10]) *Boenheim*, Ztschr. f. d. exper. Med. 12. Bd. — [11]) *Veil*, Biochem. Ztschr. 91. Bd. — [12]) *Schober*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. XXVI. — [13]) *Opitz*, Mtsschr. f. Kinderh. XXVI. Bd. — [14]) *Mészöly*, Magy. Orv. Archivum. XXI. Bd. — [15]) *Ivanoff*, *Gluchova* und *Sawschinsky*, Jahrb. f. Kinderh. 61. Bd. — [16]) *Wolowik*, Jahrb. f. Kinderh. 61. Bd. — [17]) *Vándorffy*, Klin. Wschr. 1. Jahrg. 45. 2. Jahrg. 17. 4. Jahrg. 29. — [18]) *Derselbe*, Med. klin. Jahrg. 1924. 29.

VI.

(Mitteilung aus dem Emma-Kinderkrankenhaus in Amsterdam.)

Status cerebralis bei Bronchopneumonie.

Von

Prof. Dr. CORNELIA de LANGE,
Amsterdam.

Die funktionelle oder anatomische Natur der initialen Krämpfe bei Bronchopneumonie oder der finalen kurz vor dem Exitus steht immer noch in Frage. Will man versuchen, sich ein Urteil darüber zu bilden, dann müssen zwei Bedingungen erfüllt sein. Erstens muß das Gehirn einem Kinde entstammen, das während des Lebens sehr heftige Gehirnsymptome aufgewiesen hat, und zweitens muß die Sektion bald nach dem Tode stattfinden. Wird letzterem Umstande keine Rechnung getragen, so kann es vorkommen, daß man postmortale Erscheinungen betrachtet, als seien sie während des Lebens entstanden.

Die Klinik macht es wahrscheinlich, daß in der großen Mehrheit der Fälle von Krämpfen bei Bronchopneumonie keine pathologisch-anatomischen Abweichungen restieren: denn in ihrem späteren Leben weisen die Kinder keine zerebralen Erscheinungen auf. In Fällen, wo während des Lebens ein pathologisch-anatomisches Substrat für die Krämpfe bestanden hat, muß man also annehmen, daß dasselbe reversibel war.

In dem nachstehenden Falle waren die Symptome seitens des Nervensystems sehr heftige und konnte die Sektion bald nach dem Tode stattfinden. Ich habe es deshalb der Mühe wert gefunden, hier eine zytologische Untersuchung vorzunehmen.

Krankengeschichte: Das Kind A. wurde am 4. November 1926 rechtzeitig geboren mit einem Gewicht von 3600 g. Während der ersten 2 Monate bekam es Brustnahrung, später verdünnte Milch mit etwas Mehl und Zucker.

Am 14. Februar 1927 erkrankte das Kind akut; es hatte Zuckungen, dünnen Stuhl und Erbrechen. Am nächsten Tage nahmen die Zuckungen zu, wurden zu richtigen Krämpfen, und das Kind ward ins *Emma-Kinderkrankenhaus* aufgenommen. Bei der Aufnahme betrug die Körpertemperatur 38,4°; das Kind war ohne Bewußtsein, hatte einen starren Blick, *Tremoren* und *Trismus.* Keine Nackenstarre; die große Fontanelle war nicht vorgewölbt. Es

bestand eine starke *Hypertonie*, besonders der Beine, welche an den Leib gezogen waren, wobei die Unterschenkel die Unterlage nicht berührten. Die Arme waren auch hypertonisch, aber in geringerem Maße als die Beine. Im Verlauf des Tages erwies sich die Steifheit als eine wechselnde; sie war nicht immer gleich stark.

Die Herztöne sind dumpf; über beiden Lungen Pfeifen und Giemen. Die Temperatur fällt während der Nacht auf 35,2°, steigt in den frühen Morgenstunden wieder bis zu 38,4°. Trotz physiologischer Salzlösung und Kardiazol folgt der Exitus am Morgen des 16. Februar. Ante finem kommen aufs neue Krämpfe.

Die Sektion wird von Dr. *Schippers* 9 Stunden nach dem Tode vorgenommen. Es fand sich eine Bronchopneumonie des linken Unterlappens mit Ödem und eine eitrige Bronchitis im Unter- und Oberlappen. Rechts eine Pneumonie in allen drei Lappen[1]). Die weitere Sektion ergab keine Besonderheiten.

Gehirn. Kein Hydrocephalus externus oder internus. Das Gehirn zeigt eine leichte Hyperämie in den hinteren Partien.

Zwecks histologischer Untersuchung werden Schnitte von 15 μ gemacht und nach *Nißl* mit Toluidinblau und mit Kresylviolett gefärbt, teilweise auch solche von 10 μ mit Hämatoxylin-Eosin. Im ganzen dienten zur mikroskopischen Untersuchung etwas mehr als 500 Schnitte, zirka 27 Schnitte pro untersuchten Gehirnteil, wobei darauf geachtet wurde, daß die Schnitte aus verschiedenen Teilen der in Paraffin eingebetteten Gewebsstückchen stammten.

Im allgemeinen konnte folgendes festgestellt werden: Es findet sich nirgends ein Entzündungsprozeß; an vereinzelten Stellen in der Pia-Arachnoidea wird zwar ein etwas vermehrter Zellgehalt angetroffen; eine Meningitis liegt aber gewiß nicht vor. Die Hyperämie ist unbedeutend. Perivaskuläre Infiltrate fehlen gänzlich. Die obere Schicht der Gehirnrinde zeigt stellenweise leichtes Ödem.

Die Einzeluntersuchung ergab folgenden Befund:

Gyrus centralis anterior, rechts, Beinzentrum: Die Gefäße in der Pia-Arachnoidea sind mäßig stark gefüllt, stellenweise befinden sich in derselben kleine Anhäufungen von Monozyten[2]).

Gyrus centralis anterior, rechts, Armzentrum: Stellenweise eine ganz geringe Zellvermehrung in den Hirnhäuten. Schicht II der Rinde ist etwas zellarm. Die Granularis interna ist noch vorhanden (Alter des Kindes 3½ Monate).

Gyrus centralis anterior, rechts, Fazialiszentrum: Ohne Befund.

Gyrus centralis posterior, Beinzentrum rechts und links: Ohne Befund.

Gyrus frontalis I, links: Granularis interna anwesend. Stellenweise ganz leichte Zellvermehrung in den Hirnhäuten.

Gyrus frontalis I, rechts, basaler Teil: Ohne Befund.

Gyrus frontalis II, rechts: Keine deutliche Granularis interna; die Granularis externa ist sehr gut ausgebildet.

---

[1]) Es ist uns allen bekannt, daß bei jungen schwerkranken Säuglingen ausgedehnte Pneumonien öfters nur einen geringen physischen Befund ergeben. In casu beherrschte der zerebrale Status das Krankheitsbild.

[2]) Auch an den anderen Stellen bestehen die kleinen Zellanhäufungen immer aus Monozyten.



Gyrus temporalis I, rechts: Stellenweise geringe Zellvermehrung in den Hirnhäuten.

Gyrus temporalis II, links: Ohne Befund.

Uncus, rechts: Schicht II spärlich vorhanden.

Regio calcarina, rechts: Ohne Befund.

Okzipitalpol, links: In Höhe der Gyri stellenweise geringe Zellvermehrung in den Hirnhäuten. Es läßt sich keine groß- und kleinzellige Sublamina in der III. Schicht unterscheiden.

Gyrus hippocampi, basaler Teil, links: Ohne Befund.

Cornu ammonis, rechts und links: Ohne Befund.

Thalamus opticus, rechts: Ohne Befund. *Links:* Geringe Vermehrung der Randglia.

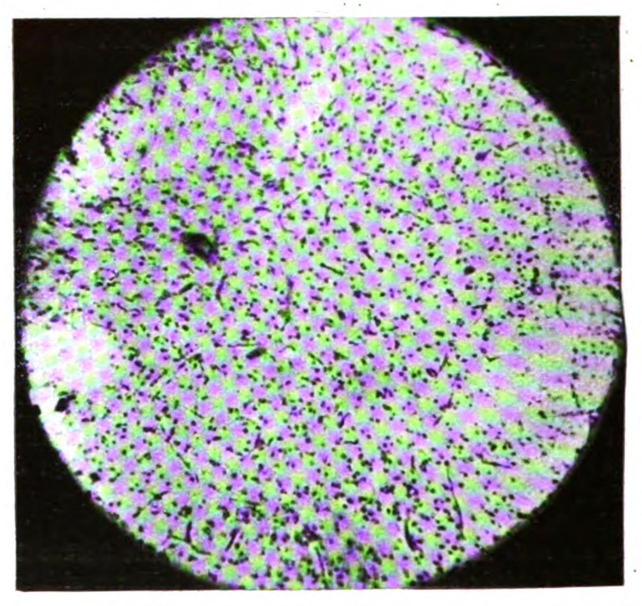


Abb. 1. Normales Putamen eines 4 tägigen Kindes. Hämatoxylin-Eosin.

Substantia nigra, rechts: Es findet sich hier eine mäßige Zahl von Ganglienzellen mit wandständigen Kernen und etwas verändertem Tigroid.

Substantia nigra, links: Eine Anzahl Ganglienzellen zeigt geschwollene Nukleolen.

Zerebellum, rechte Hemisphäre zeigt gemäß dem Alter des Kindes noch eine externe Granularschicht.

Zerebellum, linke Hemisphäre: Gleicher Befund; die *Purkinje*-Zellen sind hier etwas spärlich.

In Anbetracht der klinischen Symptome versteht es sich, daß unsere Aufmerksamkeit insbesondere auf das *Striatum* gerichtet war.

Globus pallidus rechts: In ganz vereinzelten Ganglienzellen ist das Tigroid zusammengeballt.

Globus pallidus, links: Ohne Befund.

Während also das *Pallidum* normal war, zeigte das Striatum (*Nucleus caudatus* und *Putamen*) eine auffallende Zellarmut. Dies wurde besonders deutlich, als ich die Präparate mit denen normaler Säuglinge verglich, wozu mir Vergleichsmaterial von einem 4tägigen und von einem 13tägigen Kinde zu Gebote stand. Man könnte erwarten, daß in den letzteren Fällen die Ganglienzahl eine etwas geringere wäre als bei einem 3½ Monate alten Kinde. Vergleicht man jedoch Abb. 1 mit Abb. 2, dann zeigt sich die Zellarmut im Putamen des kranken Kindes überaus deutlich. Dasselbe gilt vom Kaudatus, in etwas ge-

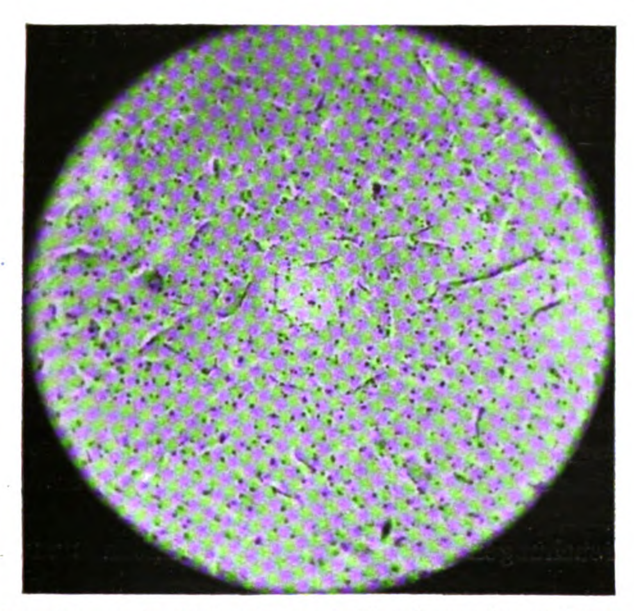


Abb. 2. Putamen des Kindes mit doppelseitiger Pneumonie. 3½ Monate alt Hämatoxylin-Eosin.

ringerem Maße jedoch als vom Putamen. Der Nucleus caudatus zeigte rechts und links eine kleine Vermehrung der Randglia. Übrigens war im Striatum die Glia ziemlich intakt; nur war im Putamen, sowohl rechts als links in vereinzelten Gliazellen der Protoplasmasaum verbreitert und ließ sich eine geringe Zahl von Kernteilungsfiguren nachweisen. Im linken Putamen ganz vereinzelte Gliarasen.

Betrachtet man die nach *Nissl* und die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitte mit der Ölimmersion, dann sieht man verschiedene Stadien von Zelluntergang. Es betrifft hier die homogenisierende Veränderung *Spielmeyers*, welche auch

Husler und *Spatz*[1]) in ihren so überaus wichtigen Untersuchungen über die Keuchhusten-Eklampsie sahen. Der Prozeß ist eine Nekrobiose, die Zellen sterben ab, die Veränderungen sind nicht mehr reversibel. Ein Teil der Zellen ist schon gänzlich zugrunde gegangen. Wie in den Fällen von Keuchhusten-Eklampsie, so werden auch in meinem Fall von Bronchopneumonie insbesondere die *kleinen* Ganglienzellen vom Untergang betroffen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß der Plexus chorioideus des Hinterhorns keine Hyperämie aufwies.

Die Veränderungen in der Rinde waren in meinem Falle sehr geringfügig, namentlich der von *Husler* und *Spatz* beschriebene Zellverlust in den supragranularen Schichten fehlte gänzlich. Daß die sehr starke Hypertonie — es bestand sogar Trismus — und die Tremoren mit den Veränderungen im Striatum in Zusammenhang stehen, kommt mir sehr wahrscheinlich vor. Das Striatum ist ja eine Hemmung für die kortikospinale Bahn.

Waren die Krämpfe funktionell bedingt oder sind dieselben auch durch Ausfall von Striatumwirkung zu erklären? Eine bestimmte Antwort auf diese Frage wage ich nicht zu geben.

Daß der Zellausfall, die Nekrobiose, durch Toxinwirkung verursacht wird, ist anzunehmen; es fehlte ja gänzlich eine Entzündung, und es ist genügend bekannt, daß besonders die kleinen Ganglienzellen Toxinwirkung gegenüber besonders empfindlich sind.

Untersuchungen der letzten Jahre haben nunmehr ergeben, daß bei Infektionskrankheiten ganz bestimmte Hirnpartien besonders getroffen werden, so die *Purkinje*-Zellen des Kleinhirns bei Typhus, die kleinen Striatumzellen bei Diphtherie.

Hier liegt ein schönes Arbeitsfeld für die vereinte Arbeit des Pädiaters und Neurologen.

---

[1]) Ztschr. f. Kinderh. Bd. 38. 1924.

VII.

(Aus dem Kinderspital der jüdischen Gemeinde zu Wilna.)

Über Meningitis serosa.[1])

Von

Dr. H. KOWARSKI.
(Dirig. Arzt).

Aus praktischen Gründen kann man die Erkrankungen der Meningen in zwei große Gruppen teilen:

1. In eitrige Meningitiden, dessen Hauptvorsteher die zerebrospinale Meningitis ist; hierher gehören die Streptokokken- und manchmal die Pneumokokkenmeningit.
2. In seröse Meningitiden, zu diesen gehört die tuberkulöse Meningitis, und seröse Meningitiden nach Pneum., Infl., Trauma, sowie auch die sog. Meningismen.

Was die erste Gruppe, besonders die zerebrospinale Meningitis anbetrifft, so ist für uns praktische Ärzte die Frage mehrweniger klar.

Die zerebrospinale Meningitis (wie auch andere von dieser Gruppe) beginnt plötzlich mit verschiedenen alarmierenden Erscheinungen. Schon nach 24 Stunden ist die Lumbalflüssigkeit serös-eitrig, resp. eitrig, enthält oft Bakterien, die die Diagnose vollständig aufklären. Es kommen auch Fälle vor, wo man die Diagnose nicht so leicht stellen kann: ganz undeutliche Symptome, kein Opistot., kein Erbrechen — das Nasenflügelatmen läßt an Pneumonie resp. Pyelitis denken — die Lumbalflüssigkeit ist fast normal —, aber diese Fälle sind nicht häufig, und über die Differentialdiagnose werde ich einiges im weiteren hinweisen.

Anders ist es mit den serösen Meningitiden. Sogar die tuberkulöse Meningitis ist oft schwer zu diagnostizieren. Und wie Prof. *Filatow* schon längst hinwies, gibt es keinen einzigen — sogar sehr erfahrenen Arzt —, der nicht Fehldiagnosen zu verzeichnen hätte. Am meisten sind es Verwechslung mit

---

[1]) Vortrag, gehalten im Verband der jüdischen Ärzte in Wilna.

Typhus und, nach meiner Erfahrung, bei Kleinkindern am häufigsten mit Toxikosen.

Aber doch hat die Diagnose viele Anhaltspunkte, auf die wir hier nicht näher eingehen.

Ganz anders ist es mit den übrigen Formen seröser Meningitiden. Obwohl der serösen Meningitis in allen Lehrbüchern ein besonderes Kapitel gewidmet ist, hat sie doch nicht die umfangreiche Literatur wie die eitrige resp. tuberkulöse Meningitis und zieht auf sich nicht die gehörige Aufmerksamkeit. Das Gros der praktischen Ärzte hat bei der Diagnose die Meningitis serosa selten im Auge. Jedenfalls fordert diese Meningitis eine viel größere Aufmerksamkeit laut ihrer Häufigkeit, Symptome, Folgen und — was besonders wichtig ist — der kolossalen diagnostischen und therapischen Bedeutung, die gerade bei dieser Krankheit die Lumbalpunktion aufzuweisen hat.

Die Existenz von seröser Meningitis als selbständiger Krankheit wird lange nicht von allen anerkannt. So bezeichnete *Dupré* 1894 alle Erkrankungen meningealen Charakters, dessen Krankheitsbild nicht ganz eindeutig ist und die zur Heilung kommen, als „Meningismus". *Lange* (1923) meint, daß man seröse Meningitiden kaum diagnostizieren kann, und daß es weder Meningitiden noch seröse sind. *Feer* anerkennt „Meningismen" und hält dieselben für ein unklares Bild bei Infektionskrankheiten. *Mattes* teilt teilweise diesen Standpunkt. *Finkelstein*, der sehr viel über die seröse Meningitis geschrieben hat, hält dieselbe (1921) für eine ganz selbständige Krankheit, die sogar zum Tode führen kann, fordert aber zur Diagnose erhöhten Druck bei der Punktion und vermehrte Flüssigkeitsmenge. Dasselbe fordert auch *Blühdorn*. *Ziehen* anerkennt auch die seröse Meningitis, hält die Diagnose für schwierig und gibt eine Reihe von differentialdiagnostischen Merkmalen an. Die Frage wird noch dadurch kompliziert, daß nach *Finkelsteins* Meinung die seröse Meningitis auch ein eitriges, aber steriles Exsudat enthalten kann; weist dabei auf, daß jede Meningitis vier Stadien aufweisen kann: Hyperämie, ödematöse Schwellung, seröses und eitriges Exsudat.

Mit diesen Anweisungen auf kompetente Forscher wollte ich unterstreichen, daß die seröse Meningitis sich noch im Stadium der Debatten befindet.

Ich glaube deshalb nicht fehl zu tun, wenn ich meinen Kollegen das Material des Kinderspitals vom Jahre 1924 und 1925 (hauptsächlich 1925) vorbringe.

Bevor ich zum Thema übergehe, muß ich auf einen Defekt, der bei uns leider jetzt noch existiert, hinweisen. Wir haben keine Kulturen von der Lumbalflüssigkeit angelegt. Nehmen wir aber in acht, daß die Lumbalflüssigkeit ein schlechtes Milieu für Bakterien darstellt und selbst in gut eingeräumten Laboratorien die Kulturen nicht immer gelingen, — anderseits aber den klinischen Verlauf, langdauernde Beobachtung in Anstalt und außerhalb derselben, so muß man anerkennen, daß die *klinische* Diagnose dadurch nicht viel leidet.

Die Diagnose stützt sich in unseren Fällen auf die klinische Beobachtung, Lumbalpunktion, chemische und bakterioskopische Untersuchung der Lumbalflüssigkeit, Krankheitsverlauf und oft auf längere Beobachtung von Patienten außerhalb der Anstalt.

Unser Material besteht aus 25 Fällen, die ich in Übereinstimmung mit *Stoos* in folgende Gruppen teile:

1. Nach Infektionskrankheiten.
2. Ohne deutliche Ätiologie; zu dieser Gruppe gehören auch die nach Traumen entstandenen Meningitiden.

Zur ersten Gruppe gehören 13 Fälle. Davon sind 12 genesen; ein Kind, 6 Monate alt, das mit doppelseitiger Pneumonie im Spital aufgenommen wurde, starb 2 Tage nach der Aufnahme.

Von den 13 Fällen sind 11 nach Pneumon. (5 obere Lap., 2 beide obere Lap.), 1 Enteritis, 1 Kolitis.

Alter: 11 Kinder bis zu 1 Jahre, 2 Kinder 1—5 Jahre. Mädchen 6, Knaben 7.

Ich bringe hier im Auszug einige interessantere Krankengeschichten.

1. Mädchen, 1 J. 8 Mon. 12. 9. 1925. 2 Wochen krank. Pneumon. l. o. Anfang mit Erbrechen. Unbedeut. Opistot. Kernig. Brudzinsky neg. Schreit; oft Erbrechen. *P. l.* Druck 40 (Manom Boulut), 25,0 klare Flüssigk. Eiw. 0,2, NA +. Nach der Punktion hört das Erbrechen auf. Opistot. schwindet. 17. 9. geheilt. *P. l.* Druck 15, 4,0 klare Flüssigk.

2. Mädchen, 1 J. 5 Mon. 30. 8. 1925. Seit 2 Wochen Erscheinungen von Toxikosis. Temp. 38,5°. P. 70. Erbrechen, Opistotonus, schläfrig. Fontanelle nicht erhöht, Nähte normal, Urin normal. *P. l.* Druck 60, 25,0 klare Flüssigk., Eiw. 0,06, NA +, 2—3 Leukozyten. 1. 9. Temp. normal. Kein Erbrechen, kein Opistotonus. P. 90.

3. Mädchen, 5 J. 6. 5. 1925. Nach morbill. Pneum. vor 2 Wochen. 2 Tage Temp. normal. 5. 5. Bewußtlosigkeit, Konvulsionen. 6. 5. Stat. praes. Temp. 39,5°. P. 120. Opistotonus, Kernig +, Brudzinky +, bewußtlos, Zuckungen der rechten Körperhälfte; rechts Pupille breiter, Reaktion normal. *P. l.* erhöhter Druck, 35,0 klare Flüssigk. Eiw. 0,36, NA +, einige

Lympho- und Leukozyten. 7. 5. St. id. *P. l.* — 10 cm. 8. 5. Bewußtsein klarer, Opistotonus geringer, Kernig +, Pares. Fac. d. *P. l.* 8/5., 10/5., 11/5. hört schlecht, keine Otitis. Pares. beider Beine. Augenuntersuchung —. Ausgesprochene Hyperämie des Augenhintergrundes. 15. 5. Fac. besser. 17. 5. *P. l.* 30 cm klare Flüssigk. Eiw. 0,5. Nach einigen Punktionen bessert sich der Zustand allmählich, Bewußtsein klarer, Paresen schwinden allmählich. D. 3. 4. verläßt das Kind die Anstalt. 13. 4. *Ambul.:* steht noch schlecht, spricht undeutlich. *P. l.* 28,0 klare Flüssigk. erhöhten Druck. 22. 4. steht gut. 20. 7. geht gut, erhöhte Refl. *P. l.* erhöhter Druck, 40 cm klare Flüssigk.

4. Knabe, 1 J. 2 Mon. 14. 4. 1925. Pneum. d. sup. 2 Wochen krank. Erbrechen am 5. Tage der Krankheit. Fontanelle nicht erhöht. Opistotonus ganz deutlich. Kernig +, Pares. musc. ext. oculisin. P. 150. Temp. 39°. *P. l.* sehr erhöhter Druck, 25,0 klare Flüssigk. Eiw. 0,2, NA +. 16. 6. Temp. normal. Krisis. Meningeale Erscheinung ohne Änderung. 18. 6. *P. l.* 15,0 bei normalem Druck. Kein Opistotonus, kein Kernig, Pupill. normal. *Ambul.* 3mal punktiert — normal. Das Kind ist vollständig gesund.

5. Knabe, 2 J. 13. 8. 1925. Intoxicatio (Entero-Colitis). 2 Wochen krank. St. pr. blaß, stark herabgesetzter Turgor. Temp. normal. P. 128. Atm. 90—100. Typus „gehetztem Wild". Im Urin Zucker. Unbedeutender Opistot. *P. l.* 25,0 klare Flüssigk., erhöhter Druck, Eiw. 0,14, NA negativ, keine Formelemente. 14. 8. normale Atmung. 19. 8. gesund, entlassen. 29. 8. *Ambul.* gesund.

Zweite Gruppe. Seröse Meningitiden (ohne vorherige Infektionskrankheit) nach Trauma resp. ohne Ätiologie. 12 Fälle, davon 7 nach Trauma, 6 primär. 6 Mädchen, 7 Jungen.

Alter: 4 Kinder 0—1 Jahr, 5 Kinder 2—3 Jahre, 3 Kinder über 7 Jahre. Kein Exitus.

Ich bringe im folgenden die interessanteren Krankengeschichten:

6. Mädchen, 1 Jahr 6 Mon. 1. 4. 1925. Vor 7 Wochen hingefallen rückwärts. Seit 5 Tagen krank: Erbrechen, unruhig, schreit viel. Temp. 37—37,5°. P. 90. Erhöhte Refl. *P. l.* Druck 40. Menge — 30,0, klar. 2/7. ruhiger. Nochmals punktiert. Seitdem alle Erscheinungen vorüber, als gesund entlassen.

7. Mädchen, 8 Jahre 7 Mon. 14. 9. 1925. Vor 2 Wochen rückwärts auf Bücher gefallen, wobei sie den Hinterkopf stark anschlug. Einigemal Erbrechen. Am nächsten Tage ging sie in die Schule. 14. 9. wieder Erbrechen, starke Kopfschmerzen. P. 80. Gleichmäßig. Temp. normal. Keinen Opist. Pupillen normal. *P. l.* Druck 42, 25,0 klare Flüssigk. Eiw. 0,12, NA +, einzelne Leukozyten. 15. 9. Zustand gut, keine Kopfschmerzen. 17. 9. ganze Nacht Erbrechen, Kopfschmerzen, irregul. Puls, irrer. Blick, Kernig rechts +. *P. l.* Am nächsten Tage besser; seitdem allmählich genesen. Es bleibt ein unsicherer Gang, manchmal Kopfschwindel. Auch das schwindet allmählich unter roborierender Behandlung.

8. Mädchen, 8 Jahre 7 Mon. 4. 5. 1925. Äthiol. nihil. 2 Wochen appetitlos, matt, seit 6 Tagen Erbrechen, Kopfschmerzen. Temp. 37—39°. Opistot. +, Kernig +. P. 74. Arythmie. 4. 5. Aufnahme im Kinderspital. St. pr. Blasses Mädchen. Lungen —, links oben abgeschw. Atm. Pirquet — negat. P. 72 arythmisch. Temp. 37—37,5°. Opist. +, Kernig rechts +, Signorelli +. Pupillen normal. *P. l.* Hoher Druck. 20,0 klare Flüssigk. Eiw. 0,9. NA —,

stark positiv; einzelne Leuko- und Lymphozyten. 6. 5. Erbrechen. Opistot. geringer. 7. 5. Temp. normal. *P. l.* Eiw. 0,9. NA —, stark posit. 9. 5. Temp. 37,5°. Eingefallenes Abdomen, dreimal Erbrechen, starke Kopfschmerzen, das Kind schreit, Kernig +. *P. l.* Hoher Druck. 25,0. Eiw. 1,3. NA stark posit. Leukozyten 7—9, Lymphozyten 3—4. Kochbaz. negativ. Konsultation mit Prof. *Jasinsky*. Diagnose, wahrscheinlich Meningit. Tbc. 11. 5. Opist. Kernig schwach +, Zustand besser. *Ophthalmosk.*, leichte Anschwellung der Pupille, keine deutlichen Grenzen, etwas grau. P. 54. 12. 5. *P. l.* — 14. 5. Zustand besser. Alle meningealen Erscheinungen vorüber. P. 56 arythmisch. *P. l.* 6,0. — 19. 5. Als geheilt entlassen. P. 70. Gewichtszunahme 1,5 kg. Jetzt vollständig gesund.

9. Knabe, 1 Jahr 3 Mon. 17. 7. 1925. Vor 2 Wochen gefallen. Vor 3 Tagen Erbrechen, Ptosis rechts. P. 96 normal. 19. 7. Bedeutender Opistotonus, schläfrig, Kernig rechts +, Brudzinsky rechts +, Ptosis deutlicher, Pares. fac. sin., links Pupille breiter. P. 90. *P. l.* Hoher Druck. 40,0 klare Flüssigk. Eiw. 0,24. NA +, 3—4 Leukozyten, 2—3 Lymphozyten. 21. 7. Opistot. stark ausgesprochen. Kernig +, Brudz. +. *P. l.* Hoher Druck. 30,0 klare Flüssigk. Eiw. 0,12, NA +. Zustand besser. Tagsüber punktiert. 25. 7. Urinieren schmerzhaft, Blutgerinnsel. 27. 7. wenig Blut im Urin, keine Zylinder. *P. l.* klare Flüssigk. Fac. parese hält an, Ptosis unbedeutend, alle anderen Erscheinungen vorüber. Kopfumfang 48. Verläßt die Anstalt. *Amb.* Jede 2—3 Wochen Punktion. Druck 45, 20—25 klare Flüssigk. Eiw. 0,2. NA +. Kopfumfang 48,5. Das Kind entwickelt sich gut, ist jetzt gesund.

10. Knabe, 6½ Jahre. 12. 8. 1925. Der ältere Bruder starb an myelogener Leukämie. Die letzten Monate appetitlos, hustet, Temp. subfebril. Vergrößerte Bronchialdrüsen. Pirquet — negativ. Seit 8 Tagen krank, drei- bis viermal Erbrechen täglich (ohne Husten), Kopfschmerzen. *St. pr.* Blaß, mittelm. Fettpolster, Polyadenitis geringen Grades, subfebrile Temperatur. Lungen: R. o. und subclavic. etwas gedämpft; krepitierende Rasselgeräusche. P. 120. Pirquet ++. Sehr erhöhte Reflexe, Fußklonus. Kernig rechts unbedeutend. *P. l.* Hoher Druck. 35,0 klare Flüssigk. Eiw. 0,24. NA stark positiv. 1—2 Lymphozyten. 16. 8. starke Kopfschmerzen, Kernig rechts +. *P. l.* 5,0 klare Flüssigk. Zustand gut. 28. 4. Verläßt die Anstalt.

14. 10. Wieder aufgenommen; Erbrechen, schlechtes Allgemeinbefinden; Fußklonus. *P. l.* Druck 50. 25,0 klare Flüssigk.

17. 10. *P. l.* Druck 60. 30,0 klare Flüssigk. Eiw. 0,18. NA — schwach positiv. 2—3 Leukozyten. Pulsarythmie. Erhöhte Reflexe. 22. 10. dreimal Erbrechen, Opistot. Kernig rechts +, Dermographia. *P. l.* Druck 70. 30,0 klare Flüssigk. Eiw. 0,36. NA stark positiv, einzelne Leukozyten. Unsicherer wackeliger Gang. Verläßt die Anstalt. Nach 2 Monaten gesund.

Aus unserem klinischen Material, wie auch aus dem der Privatpraxis, sowie aus den in der Literatur (besonders *Finkelstein* und *Stoos*) beschriebenen Fällen, kann man folgendes Krankheitsbild aufzeichnen.

Gruppe I. Patient (am häufigsten nach Pneumonie in unseren Fällen) erkrankt an Erbrechen, Kopfschmerzen, häufig Opistotonus entweder zu Beginn oder während der Pneumonie, seltener 3—4 Tage nach der Krisis, ohne Herderscheinungen;

übrigens kommen auch Fälle vor, wo Fazialisparese, Parese einer Extremität diagnostiziert wird. Selten kommen Initialkonvuls resp. Bewußtlosigkeit vor. Alle diese Erscheinungen sprechen für eine Meningitis resp. Meningo-enceph. Punctio lumb. ergibt einen erhöhten Druck bei vermehrter seröser Flüssigkeit. Es kommt manchmal zu Häutchenbildungen der Lumbalflüssigkeit, einzelne Leuko- und Lymphozyten, Eiweiß verschieden, selten vermehrt, NA gewöhnlich positiv. Die Erscheinungen schwinden allmählich, es kann eine leichte Paresis resp. wackelnder Gang bleiben. Wir haben keinen Gehör- resp. Sehkraftverlust erlebt, obwohl man solche Folgen nicht von der Hand weisen kann.

Gruppe II. Die Krankheit zeigt fast denselben Verlauf. Es vergehen gewöhnlich 10—12 Tage nach dem Trauma bis zum Hervortreten der meningitischen Erscheinungen. P. l. wie bei I. Die Krankheit dauert oft eine Woche oder auch länger. Es kann ein Hydrozephalus resp. eine Parese als Folge bleiben.

Diagnose. In den Fällen, die Konvulsionen, Opistotonus, erhöhten Liquordruck, vermehrte Liquormenge usw. zeigen, gibt es keine Meinungsverschiedenheiten. Die Diagnose Meningitis ist klar. Da, wo wir nebenbei Herdsymptome haben, kann man von einer Meningo encephal. (im Sinne *Groër*) reden; obwohl auch hier Herdsymptome von einer zirkumskripten Meningitis ser. (wie sie von *Pathe*, Münch. Med. Woch. 1923, Nr. 8 beschrieben wurde) hervorgerufen werden können.

Die Meinungsverschiedenheit entsteht unter den Ärzten nur in leichten Fällen, die ja jedem Arzte (nach Infektionskrankheiten, Trauma usw.) bekannt sind. Die meisten Ärzte sind der Meinung, daß wir in solchen Fällen nur mit einem Reiz der Gehirnsubstanz (durch Toxine usw.) resp. Gehirnerschütterung zu tun haben. Für Diagnose Meningitis fordern solche Ärzte ernstere Erscheinungen, dauernden Krankheitsverlauf. Das häufige Verschwinden aller meningealen Erscheinungen mit der Grundkrankheit, und nicht selten ohne spezielle Therapie, bestätigt diese Auffassung.

Dieser Standpunkt hatte eine gewisse Existenzberechtigung bevor die Lumbalpunktion von *Quinque* eingeführt wurde. Jetzt haben wir eine Methode, mit der wir direkt beweisen können, was in den Meningen vorgeht.

Diejenigen Fälle müssen als Meningitis serosa diagnostiziert werden, wo die Lumbalflüssigkeit klar ist, unter erhöhtem Druck steht, die Quantität vermehrt. Hier stimme ich mit Prof.

Finkelstein vollständig überein. Die chemische Zusammensetzung der Lumbalflüssigkeit spielt keine große Rolle. Eiweißgehalt gewöhnlich von 0,2—0,4, kann sogar bis 1,3 steigen (Fall 8). NA positiv, sogar stark positiv, kann auch negativ sein. Wenig Leuko- resp. Lymphozyten. Es kann sich auch ein Häutchen bilden.

Folgender Fall, den ich später (im Februar 1926) beobachtete — und der in vieler Hinsicht sehr lehrreich war —, zeigt, daß ganz normaler Liquor auf keinen Fall eine sogar sehr ernste Meningitis ausschließen kann.

Mädchen, 3 Jahre. Vor 3 Wochen Eryth. nodosum. Erkrankt 2. 2. 1926 Nachts plötzlich mit Konvulsionen, Erbrechen. Temp. 39—40°. Schon nach 12 Stunden wurde sie von mir punktiert. Unter hohem Druck wird 30 cm klarer Flüssigkeit abgelassen. Ich konnte viel mehr Lumbalfluß erhalten, es war aber außerhalb Wilna und ich punktierte bloß Diagnose halber. Eiw. 0,25. NA neg., Pandy negativ; keine Formelemente. Das Kind wurde ins Spital gebracht, wo punktiert wurde (36 Stunden nach der ersten Punktion). Eitrige Flüssigk.; Meningokokken. Nach 2 Tagen trotz energischer intralumbaler Serumtherapie — Exitus. Wir hatten also anfangs mit einer Meningit. ser. als Vorstadium einer Meningit. cer.-spin. zu tun; und doch war die Lumbalflüssigkeit *vollständig* normal.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß wir eine Meningitis serosa häufiger diagnostizieren werden, wenn wir öfter punktieren — Fall 5 vom Kinde mit der Atmung von „gehetztem Wild", wo nach der Punktion sofort Besserung eintrat, gibt manche Winke in dieser Hinsicht. Diejenigen, die behaupten, daß vermehrte Flüssigkeitsmenge wie auch erhöhter Druck auch normal vorkommen können, sind im Unrecht. In den Fällen, wo die Kranken vollständig genasen, ergab die Lumbalpunktion normalen Druck und normale Flüssigkeitsmenge.

Mit dem Namen „Meningismus" würde ich nur jene Fälle bezeichnen, wo man bei allgemeinen meningealen Erscheinungen (Konvuls, Opistotonus usw.) keine vermehrte Menge Flüssigkeit und normalen Druck findet. Und auch hier wäre vielleicht richtiger der Name „Meningitis sicca". Denn alle „ismen" (Peritonismus, Meningismus usw.) haben psychologisch auf den Arzt eine besondere Wirkung: a priori werden schon alle Erscheinungen als nebensächliche behandelt. Mit dem Namen „Meningitis sicca" sagen wir, daß hier eine Meningenerkrankung vorliegt, deren weiterer Verlauf aber unbekannt ist. Das tun wir auch bei Pleuritis sicca, die bald verschwinden, aber auch in serosa resp. purulenta übergehen kann.

Gibt nun die pathologische Anatomie das Recht auf die Diagnose Meningitis serosa?

Darauf geben uns die Klinizisten keine eindeutige Antwort. Die Krankheit gibt auf dem Sektionstisch verschiedenen Befund: Hyperämie, allgemeines resp. lokales Ödem, seröses resp. sogar eitriges (steriles) Exsudat. Nehmen wir in acht, daß die Pia durch den Plexus choroidens und tela choroidea direkt mit den Ventrikeln verbunden ist, dann sind viele Erscheinungen verständlich.

Jeder Entzündungsherd, der sich in der Nähe von den Arachnoiden und Pia befindet, kann eine Hyperämie, Ödem resp. Exsudat in der Umgebung geben.

Gehirnabszeß — otit. media, sogar eine starke Pharyngitis — kann bei Kindern eine Reizung der Pia geben und bei weiterer Entwicklung Ödem und Exsudat. Dabei bekommen wir entweder einen lokalen Herd oder eine allgemeine Meningitis mit vermehrter Liquorflüssigkeit. Was die Tatsache anbetrifft, daß Pandy und NA dabei negativ sein können, so ist die Meinung derjenigen, die sagen, daß dann kein Entzündungsprozeß vorliegt, keine richtige.

Der negative Ausfall von Pandy und NA kann zweifache Erklärung finden: 1. sind NA und Pandy vielleicht nicht genug empfindlich (die Goldsolreaktion wurde bei uns nicht ausgeführt); 2. es ist sehr möglich, daß der Plex. chor. auch eine Flüssigkeit liefern kann, die keine pathologischen Elemente enthält, sogar wenn er entzündet ist. Die Frage über die Herkunft der Lumbalflüssigkeit ist ja überhaupt noch nicht gelöst. Das Ependym, wie die Nierenglomeruli, hat, wie es scheint, ihre Besonderheiten in dieser Hinsicht. (S. Artikel von *Waller* in Münch. Med. Woch. 1925, Nr. 17, der nach diesem Vortrag erschien.)

Die Untersuchungen von *Goldman, Stern* usw. haben gezeigt, daß in der Ependyme eine Art von Ventilvorrichtung vorhanden ist, die in die Richtung zur Lumbalflüssigkeit für viele Substanzen, die intravenös eingespritzt wurden, geschlossen, in umgekehrter Richtung aber offen ist. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen haben gezeigt, daß die Lumbalflüssigkeit nicht immer den Resultaten der Autopsie entspricht. Und deshalb spricht *Schultze* von einer Meningitis sine Meningitide dort, wo man klinisch eine echte Meningitis hat, die Autopsie aber nur Veränderungen in den kleinen Gefäßen, nicht aber in den Meningen, zeigt. Andererseits können in den Meningen ernste pathologisch-anatomische Veränderungen vorliegen, aber ohne besondere klinische Erscheinungen,

— Meningitis sine Meningitide in umgekehrtem Sinn (*Mathes*). Bei der Differentialdiagnose muß man hauptsächlich folgende Krankheiten im Auge haben.

1. Meningitis cerebrospinalis. Ich möchte hier auf ein Symptom hinweisen, das für Meningitis cerebrospinales in den ersten Tagen gewissermaßen charakteristisch ist, das leider aber nicht immer vorhanden zu sein braucht. Das ist nämlich die *wachsgelbe Gesichtsfarbe* und *starke Abgeschlagenheit* der Patienten, die den Eindruck eines schwerkranken Kindes machen, obwohl objektiv kein Befund dafür zu erheben ist; es brauchen dabei keine meningealen Erscheinungen zu sein. Die Pneumonie gibt diesen Zustand nicht, sehr selten Sepsis resp. Zystitis resp. Pyelitis. Die Lumbalpunktion gibt über die Krankheit Aufschluß, obwohl es auch hier Ausnahmen gibt, da die ersten drei bis vier Punktionen völlig klare Flüssigkeit ergeben können.

2. Viel schwieriger ist die Differentialdiagnose gegenüber Meningitis tbc. Die Anamnese gibt hier bestimmten Anhalt, Pirquet kann bei beiden Krankheiten positiv wie auch negativ ausfallen. Weder Häutchenbildung noch progressive Eiweißvermehrung können ausschlaggebend sein (s. Nr. 8), nur der Ausgang ist entscheidend. Wir müssen aber in acht nehmen, daß Hirntuberkeln auch in solchen Stellen sich entwickeln können, wo sie keine Erscheinungen geben. Sie sind heilbar, können vielleicht eine Meningitis serosa concommitans geben. Mir scheint Fall 10 in dieser Hinsicht verdächtig zu sein. Der Patient überstand zweimal Meningitis serosa mit lange nachhaltendem wackelnden Gang und Schwäche im rechten Bein. Dabei hatte Patient positiven Pirquet und vergrößerte Bronchialdrüsen.

3. Otitis media. Bei unseren Patienten hat die Ohruntersuchung diese Ätiologie ausgeschlossen. In diesem Jahre haben wir einige Fälle mit Otitis media und gleichzeitiger Meningitis serosa.

In diesen Fällen muß die Therapie auch auf die Grundkrankheit gelenkt werden.

4. Über Meningitis luetica habe ich keine eigenen Erfahrungen. In zwei in dieser Hinsicht verdächtigen Fällen fiel die Wa.R. mit Lumbalflüssigkeit negativ aus.

Die *Prognose* ist in den meisten Fällen günstig auch quo ad restitutionem. Der Übergang in Hydrocephalus chr. ist nicht ausgeschlossen. *Ziehen* spricht von Epilepsie und Defektivität, als Folge der Meningitis serosa. Bei unserem kleinen Material

haben wir solche Fälle nicht erlebt. In 20—30% der Fälle dauert die Krankheit 2—3 Monate, aber auch dann ist völlige Restitution nicht ausgeschlossen.

Behandlung. Die Punktion hat eine große Bedeutung nicht nur für die Diagnose, sondern auch für die Heilung; sie bringt häufig momentane Besserung. Eine noch größere Bedeutung hat die Lumbalpunktion, um stabilen Veränderungen in den Meningen vorzubeugen, — und auf diese Weise bewirkt sie eine völlige Restitution. Ich erinnere mich eines Falles, den ich vor 8—10 Jahren behandelt habe, wo wir mit der Punktion vorsichtig waren. Das Mädchen bekam eine schwere Meningitis, es waren viele Konsultaten, punktiert hat man nicht. Das Kind begann zu genesen; die Sehkraft war sehr schwach. Der hinzugezogene Ophthalmologe fand eine Stauungspapille und hielt die Prognose für ernst. Nun begann ich mit den Punktionen. Nach 8—10 Punktionen war das Sehen vollständig restauriert. Sehr lange Zeit mußte ich die Parese der unteren Extremitäten, wackelnden Gang usw. behandeln. Jetzt ist sie *vollständig* gesund. Wäre das Kind von den ersten Tagen der Krankheit an punktiert worden, so hätten wir keine solche ernsten Komplikationen erlebt.

Jetzt stehe ich auf dem Standpunkt, daß man beim kleinsten Verdacht auf meningeale Erscheinungen punktieren muß. Nun ist es sicherer, mit einem Manometer zu punktieren; wir lassen so viel Flüssigkeit ab, bis der Druck fast normal wird. Ohne Manometer erlebten wir nach der Punktion in einigen Fällen fast einen Schock; jetzt kommt es bei uns nicht vor.

Auf Grund von meinem Material kann man zu folgenden Schlüssen kommen:

1. Die seröse Meningitis ist keine seltene Krankheit. Sie kann auftreten primär oder sekundär.

2. Die Grundzeichen der serosen Meningitis sind: Druckerhöhung bei Lumbalpunktion und vermehrte seröse Lumbalflüssigkeit.

3. Die Prognose der serösen Meningitis ist quo ad vitam günstig, quo ad valetudienen nicht immer günstig.

4. Es wäre richtiger statt „Meningismus" von „Meningitis sicca" zu sprechen.

5. Bei den geringsten meningealen Erscheinungen ist die Lumbalpunktion indiziert. Die kleine ungefährliche Operation gibt die Möglichkeit, nicht nur eine richtige Diagnose zu stellen, sondern ist auch ein wichtiges Heilmittel.

6. Die Heilmethode der Wahl bei Meningitis serosa ist die Lumbalpunktion, die auch am besten die Folgen der Meningitis vorbeugt. Es ist daher ein Kunstfehler, wenn dieselbe bei meningealen Erscheinungen ausbleibt. —

VIII.

Zur Frage der Onanie im Säuglingsalter.

Kritische Bemerkungen zum gleichnamigen Aufsatze von Faerber und Demetriades im Band 117 S. 329 dieses Jahrbuches.

Von

JOSEF K. FRIEDJUNG,

Wien.

Czerny ist es aufgefallen, daß die Schilderung des Orgasmus masturbierender Kinder bei den Autoren öfters an Erscheinungen des epileptischen Anfalls erinnert. Und es war sicherlich dankenswert, der Frage nachzugehen, ob nicht des öfteren an jungen Kindern Onanie angenommen werde, während in Wahrheit Epilepsie vorliegt. Die Herren *Demetriades* und *Faerber* haben sich diese Aufgabe gestellt. Mir will scheinen, daß ihr Beweismaterial nicht in allen Teilen überzeugen kann, und daß sie in ihren Folgerungen über ihren Lehrer *Czerny* hinaus und damit zu weit gehen, wenn sie etwa schließen, „erst dann könne man der Frage nähertreten, ob und wann wir überhaupt von einer Onanie bei Säuglingen sprechen dürfen."

Ihrer Fragestellung genügt restlos der Fall *Kargers:* Hier wurde ein offensichtlich epileptisches Kind mit der irrigen Diagnose der Onanie eingeliefert. Die anderen vier Beobachtungen sind durchaus nicht so eindeutig. Die ersten zwei Kinder zeigen unzweifelhafte epileptische Anfälle, daneben andere, die man als onanistische Akte auffassen müßte, mahnte die sichere Epilepsie nicht zur Vorsicht. *Faerber* und *Demetriades* entscheiden sich dafür, sie für epileptische Äquivalente zu halten. Zunächst lag dazu kein zwingender Grund vor: ein epileptisches Kind kann daneben selbstverständlich masturbieren, wie andere Kinder auch. Die therapeutische Probe bestätigt die Auffassung der Autoren nicht entscheidend: während die epileptischen Anfälle auf Luminal dauernd verschwinden, dauert das vermeintliche Äquivalent einmal noch ein halbes Jahr, das andere Mal noch viel länger, wenn auch weniger häufig, an. Gerade die elektive Wirkung des Luminals auf die unanfechtbar epileptischen

Anfälle zum Unterschied von den onanistischen scheint mir gegen ihre Wesensgleichheit zu sprechen. Mag man also *Czernys* Mahnruf auch für berechtigt halten, so scheint es mir doch auch ebenso bedenklich, etwa in den andern Fehler zu verfallen und Onanie für Epilepsie zu erklären.

Bei der polemischen Behandlung meiner Arbeiten sind den Verfassern mehrfach Mißverständnisse unterlaufen. Vor allem bin ich Kinderarzt, und man kann mich also nicht abschätzig den Psychoanalytikern beigesellen, um meine Darstellung von „kinderärztlicher Seite" ablehnen zu lassen. Dann soll ich die Frage der Onanie des Kindes mit der Aufstellung des Begriffes der *extragenitalen Onanie* verwirrt haben. „Dazu werden alle autoerotischen Betätigungen gerechnet, die sich außerhalb der Genitalzone an den erogenen Zonen abspielen." Ich setze dieser Erläuterung der Verfasser die betreffende Stelle meiner Monographie wörtlich gegenüber: „Manche junge Kinder verwenden andere auffällige Körperstellen wie die Genitalien, also als erogene Zonen, so etwa einen Hautnabel, das Ohr, die Nase, so daß ich für derlei Gewohnheiten die Bezeichnung der *extragenitalen Onanie* vorschlug." Dieser Vorschlag mag anfechtbar sein; verwirrend könnte er erst dann wirken, wenn ich wirklich die Erläuterung hinzugefügt hätte, die mir *Faerber* und *Demetriades* zu Unrecht zuschreiben.

Literaturbericht.

Zusammengestellt von Prof. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

VII. Konstitutions- und Stoffwechselerkrankungen, innere Sekretion.

Erfahrungen über die poliklinische Behandlung zuckerkranker Kinder. Von *Richard Priesel* und *Richard Wagner*. Klin. Woch. 1926. S. 1865.

Die Autoren haben 12 Kinder im Alter von 8—16 Jahren seit mehr als einem halben Jahr in poliklinischer Beobachtung, einige bereits über ein Jahr. Sie werden sämtlich dauernd mit Insulin behandelt, indem sie sich entweder selbst das Insulin injizieren oder es sich von Verwandten injizieren lassen. Die Dosen schwanken zwischen 20 und 80 Einheiten pro Tag, verteilt auf 2—3 Injektionen. Eine einzelne, wenn auch noch so hohe Tagesdosis ist unzweckmäßig. Die Kost besteht aus 40—60 g Kohlehydraten, 50—80 g Eiweiß und 120—290 g Fett. Die Gewichtszunahmen sind recht gute. Die Schulentlassenen üben zum Teil anstrengende Berufe ohne Störung ihres Befindens aus. Schwerere hypoglykämische Zustände kamen nicht vor. Die Verfasser glauben, daß die ununterbrochene Insulinbehandlung den Kindern eine besondere Resistenz gegen die nicht vermeidlichen Infekte gibt. Blutzuckerkontrolle halten sie für überflüssig. Der Harnzucker braucht auch nur in größeren Zeitabständen untersucht zu werden. Wichtig ist die vorhergehende Einstellung in der Klinik und die Mitgabe eines genauen Kostzettels an die Eltern, in dem auch die Diät in der Zeit eines Infekts vorgesehen ist. *Kochmann.*

Behandlung diabetischer Kinder. Von *A. Heimann-Trosien* und *H. Hirsch-Kaufmann*. Klin. Woch. 1927. S. 357.

Einstellung: Bei möglichst kohlehydratfreier Kost wird die Zuckerausscheidung auf ein Minimum reduziert. Dann wird die zur völligen Entzuckerung des Harns notwendige Insulinmenge austitriert und allmählich Nahrung zugelegt, bis Sättigung erreicht wird. Stark unterernährte Kinder werden sofort mit ausreichenden Nahrungsmengen ernährt unter gleichzeitiger Anwendung von Insulin in Mengen, die noch nicht den Urin zuckerfrei machen; erst allmählich wird die Insulinmenge gesteigert. Die notwendige Insulinmenge läßt sich nicht, wie beim Erwachsenen, aus der ausgeschiedenen Zuckermenge berechnen. Die Ernährung wird im allgemeinen möglichst der des normalen Kindes angepaßt, für ein sechsjähriges Kind etwa:

1. Frühstück:	Kaffee, 25 g Milch, eine Semmel.
2. Frühstück:	Brühe, eine Semmel, 20 g Wurst, ein Ei.
Mittag:	Brühe oder Obstsuppen (mit Saccharin gesüßt), 200 g Gemüse, 100 g Kartoffeln, 50 g Fleisch, 100 g Obst.
Vesper:	Kaffee, 25 g Milch, eine Semmel, 50 g Sahne.
Abends:	Tee, 200 g Gemüse (evtl. Salat, Tomaten oder Gurken), 30 g Grahambrot, 20 g Wurst.

Auf den Tag verteilt: 60 g Butter.

Diese Art diätetischer Behandlung erleichtert den Übergang zur ambulanten Behandlung. *Kochmann.*

Gibt es einen traumatischen Diabetes? Von *F. Umber* und *Max Rosenberg*. Klin. Woch. 1927. S. 5.

Niemals haben die Autoren nach schweren Traumen echten Diabetes entstehen sehen, wohl aber mehr oder weniger schwere Glykosurien, für die normaler Blutzuckerspiegel und Unbeeinflußbarkeit durch Therapie charakteristisch war. Auch durch psychische Traumen wird kein Diabetes verursacht, wohl aber ein latenter Diabetes verschlimmert. Mehrere instruktive Beispiele werden geschildert. *Kochmann.*

Über die hypoglykämische Reaktionsform nach Zuckerbelastung bei Vagotonikern und Leberkranken. Von *Walter B. Meyer*. Klin. Woch. 1926. S. 2391.

Auf perorale Zufuhr von 10 g Lävulose trat beim Lebergesunden eine oft beträchtliche Hyperglykämie auf. Bei einigen aber erfolgte im Gegenteil ein Absinken des Blutzuckers. Diese Versuchspersonen waren sämtlich vegetativ Stigmatisierte. Bei ihnen konnte die hypoglykämische Blutzuckerkurve durch subkutane Injektion von 1 mg Atropin in eine Normalkurve verwandelt werden. Bei Leberkranken wurde meist die hypoglykämische Reaktionsform beobachtet, aber nicht bei allen. Die Schwere der klinischen Symptome war dabei nicht ausschlaggebend. Atropin vermochte auch hier in den meisten Fällen die Reaktionsform umzukehren. *Kochmann.*

Hypoglykämie mit tödlichem Ausgang. Von *W. Beck*. Klin. Woch. 1927. S. 212.

Hypoglykämie führt nicht, wie *Heimann-Trosien* und *Hirsch-Kauffmann* annahmen (Klin. Woch. 1926 S. 1655), auf dem Umweg über Herzinsuffizienz zum Tode, sondern durch Schädigung des vegetativen Nervensystems. *Kochmann.*

Die Gefahren der Insulin-Hypoglykämie im Kindesalter. Von *Rich. Priesel* und *Rich. Wagner*. Klin. Woch. S. 65.

Kritische Besprechung des von *Heimann-Trosien* und *Hirsch-Kauffmann* beschriebenen Todesfalles an Insulin-Hypoglykämie. Nach Ansicht der Verfasser hat das Kind bei den ersten hypoglykämischen Zeichen zu wenig Traubenzucker erhalten. Besonders insulinempfindliche Kinder unterziehen sie einer Vorbehandlung mit einer Mehlfrüchtekur ohne animalisches Eiweiß, um die Leber mit Reservekohlehydraten aufzufüllen und so einer bei der folgenden Insulinbehandlung drohenden Hypoglykämie vorzubeugen. *Kochmann.*

Das Glukoseäquivalent des Insulins beim kindlichen Diabetes mellitus. Von *Richard Priesel* und *Richard Wagner*. Klin. Woch. 1927. S. 1225.

Die Feststellung des Glukoseäquivalents bei verschiedenen Patienten ist nur verwertbar bei gleicher Korrelation der Nahrungsstoffe. Verschiebungen in der Zusammensetzung der Diät bewirken Schwankungen des Glukoseäquivalents um mehrere 100%. Bei fettreicher Diät mit 10% Eiweiß und 100 g Semmelwert sinkt das Glukoseäquivalent mit steigendem Alter und mit der Dauer der Krankheit. Der Einfluß des Körpergewichts ist anzunehmen, aber nicht gesetzmäßig nachweisbar. Interkurrente Infekte beeinflussen das Glukoseäquivalent bei richtiger Behandlung wenig. *Kochmann.*

Über Ketonurie nach Insulinüberdosierung. Von *Fritz Mainzer*. Klin. Woch. 1927. S. 107.

In einigen Fällen von Diabetes, die durch eitrige Entzündungen kompliziert waren, wurde nach Insulininjektionen ein Anstieg des Kohlensäurebindungsvermögens des Blutes beobachtet. Im hypoglykämischen Zustand nach großen Insulindosen wurde bei diesen Fällen Ketonurie bei negativem Zuckerbefund im Urin und subnormalen Blutzuckerwerten gefunden. Zwischen Alkalose und Ketonurie wird ein Zusammenhang angenommen, der auch nach Laugenvergiftung und Überventilation zu den gleichen Erscheinungen führt. *Kochmann.*

Das Synthalin in der Behandlung der kindlichen Zuckerkrankheit. Von *Richard Priesel* und *Richard Wagner*. Klin. Woch. 1927. S. 884.

Behandelt wurden 7 Kinder im Alter von 6—16 Jahren, davon 3 initiale Fälle. Kleine Dosen machten keine Nebenerscheinungen, waren aber völlig wirkungslos (täglich 2mal 10 mg). Sämtliche Fälle waren vor der Synthalinbehandlung mindestens ein Jahr mit Insulin behandelt und schieden keinen Zucker aus. Größere Dosen (2mal täglich 20 mg und mehr) machten regelmäßig toxische Erscheinungen, so daß die Behandlung abgebrochen werden mußte. Eine einwandfreie antidiabetische Wirkung war überhaupt nicht festzustellen. Nach Einleitung der Substitutionsbehandlung trat häufig Gewichtsabnahme, Azetonurie, Glykosurie und Ansteigen des Nüchternblutzuckers ein. Verff. lehnen deshalb das Synthalin für die Behandlung des kindlichen Diabetes ab. *Kochmann.*

Über die Nebenwirkungen des Synthalins und ihre Beseitigung. Von *A. Adler*. Klin. Woch. 1927. S. 493.

Schon nach 4—5tägiger Synthalindarreichung werden Symptome beobachtet, die auf toxische Leberschädigung schließen lassen: Fetterbrechen, starke Urobilinogenausscheidung und in einigen Fällen auch Ikterus. Durch Kombination des Synthalins mit Decholin (0,5 g zu jeder Synthalingabe) konnten diese Erscheinungen beseitigt werden, ja es war möglich, auf diese Weise erheblich größere Dosen Synthalin (bis zu 100 mg am Tage) anzuwenden. *Kochmann.*

Über eine neue, im Körper vorgebildete, antiglykosurisch wirkende Substanz (genannt Glukhorment). Von *Carl v. Noorden*. Klin. Woch. 1927. S. 1041.

Das Glukhorment wird durch langsame Fermentation von tierischen Bauchspeicheldrüsen gewonnen. Das Auftreten von Glykozyamin gilt als Indikator für das Abbrechen des Fermentationsprozesses, ist aber selbst keineswegs der wirksamse Faktor. Das Produkt ist ein chemisch noch nicht definiertes Gemisch, in dem Amine eine hervorragende Rolle zu spielen scheinen. Nachdem Tierversuche an pankreasexstirpierten Hunden zu überrsachendem Erfolge geführt hatten, wurde das Präparat auch beim Diabetiker angewandt. Dosis: 3—5mal täglich 0,3 g der Reinsubstanz per os 10 Minuten nach der Mahlzeit. Leichte Fälle wurden schnell aglykosurisch bei gewöhnlicher Diabeteskost. Der Blutzucker bleibt während der Behandlung tagsüber dauernd normal, steigt aber nüchtern immer wieder an. Bei Fällen, die durch höchstens 20 Insulineinheiten bei 100—120 g Brot im Urin weder Zucker noch Azeton aufweisen, kann das Insulin völlig durch Glukhorment ersetzt werden. In ganz schweren Fällen ist das nicht möglich. Das Präparat behält auch bei längerer Anwendung seine volle Wirksamkeit. *Kochmann.*

Pentosuria. Von *Lewy* und *Pierson.* Amer. journ. of dis. of Childr. 1927. 213. Vol. 33.

Bericht über einen Fall von Pentosurie bei einem 3jährigen Knaben. Antidiabetische Kost und Insulin führten zur Heilung. *Schiff*-Berlin.

Ein Beitrag zur Frage der Pubertas praecox. Von *Eugen Stransky.* Klin. Woch. 1926. S. 2358.

Der beschriebene Fall wurde seit der Geburt beobachtet, entwickelte sich im ersten Lebensjahr normal, zeigte aber schon mit 15 Monaten die Zeichen der beginnenden Pubertät: Behaarung des mons pubis, regelmäßige Menstruation, Entwicklung der Brüste. Das Skelett entsprach nach dem Röntgenbild dem des 5.—6. Lebensjahrs. Das Blutbild dagegen entsprach dem wirklichen Alter des Kindes. Längen- und Massenwachstum überschritten weit die Norm. Geistige Entwicklung dem Alter entsprechend. *Kochmann.*

VIII. Nervensystem und Gehirn.

Über das Neuroseproblem. Von *Fr. Kraus.* Klin. Woch. 1927. S. 537.

Der Versuch, das Individuum als ein — in einem dauernd labilen Gleichgewicht befindliches — System physikalisch-chemischer Prozesse darzustellen, wird durch Tierversuche, deren Einzelheiten im Original nachgelesen werden müssen, fortgesetzt. Grundreaktion des Lebens ist die den von außen wirkenden Reizanstoß begleitende Reizförderung, die verknüpft ist mit dem Auftreten und Altern erregungssteigernder und erregungshemmender Mineralelektrolyte (besonders des Kalium und des Kalzium). Die dissoziierenden Molekülgruppen (besonders der Proteinsubstanzen) sind gewissermaßen das Schlachtfeld, auf dem sich der Wettstreit der „Perzeptionen" abspielt. Jede Art von Strahlung hat wesentlichen Einfluß auf diese Vorgänge. Deren Ziel ist jedesmal (hier wird der Finalismus als berechtigt anerkannt) die Wiederherstellung des gestörten Gleichgewichts. Auch die Neurose wird als Wettstreit der Katalysatoren um die biologische Person aufgefaßt. Unausgeglichenheit des vegetativen Tonus (Vagus-Sympathikus-Antagonismus), oft Folge endokriner Störung, zwingt zur Stabilisierung eines sozusagen schiefen Gleichgewichts (Fixation der Neurose).

Psychologische und naturwissenschaftliche Betrachtung des Menschen sind *wesentlich* verschieden. Die naturwissenschaftliche muß mit Merkmalen beginnen, und es muß ihr erlaubt sein, „ein Mosaik von Lenkungen zusammenzusetzen, die restlos ineinanderpassen". Damit wird dem Geist nicht unrecht getan. Denn: „Das Menschliche bleibt trotzdem eine Verkörperung des Geistes." *Kochmann.*

Narkolepsie. Ein Symptomenkomplex. Von *A. A. Weech.* Amer. Journ. dis of childr. Vol. 32. Nr. 5. 1926. S. 672.

Zwei charakteristische Symptome: 1. Die Neigung zum Einschlafen während des ganzen Tages bei jeder Gelegenheit. 2. Das Auftreten eines Schwächegefühls bei jeder Emotion. Zwei Fälle, die Verf. beobachtet hat, werden mitgeteilt. Das eine Kind war 7 Jahre alt. Sein Zustand besserte sich bei Schilddrüsenbehandlung. Das andere Kind besserte sich im Alter von 11 Jahren. Hier versagte dieselbe Behandlung. Die Narkolepsie ist keine pathogenetisch einheitliche Erkrankung. Sie ist ein Symptomen-

komplex und dürfte durch zerebrale Erkrankungen von ganz bestimmter Lokalisation (vielleicht hintere Wand des dritten Ventrikels) bedingt sein.

Schiff-Berlin.

Epilepsie. Von *Talbot, Metcalf* und *Moriarty*. Amer. Journ. dis. of childr. Vol. 33. 1927. S. 218.

Im Hunger schwinden die epileptischen Anfälle und treten verschieden lange Zeit nach der Hungerkur wieder auf. Im Hunger nimmt die Harnsäurekonzentration des Blutes zu, während Reststickstoff und die Menge der Aminosäuren unverändert bleiben. Der Blutzucker nimmt stärker, die P_H geringfügiger ab. Eine stärkere Abnahme zeigt im Hunger auch die Alkalireserve. Schließlich kommt es zu einer starken Ketonurie. Den günstigen Einfluß des Hungers auf die Epilepsie führen Verff. auf die Hungerazidose zurück. Verff. verabreichten in den folgenden Versuchen eine ketogene Kost. Bei einer Proportion von ketogenen und antiketogenen Stoffen von 1,5:1 kommt es nicht zur Ketonurie, während bei 2:1 eine solche prompt auftritt. (2 g Fett für jedes Gramm Kohlenhydrat und Protein.) In 30% der so behandelten Fälle war ein Erfolg zu verzeichnen. Bei dieser Ernährung traten im Blute dieselben chemischen Veränderungen auf wie im Hunger, nur weniger stark ausgeprägt. Kohlenhydratzufuhr in entsprechender Menge bringt die Azetonurie sofort zum Schwinden. *Schiff*-Berlin.

Nouvelles Observations de Mongolisme. (Neue Beobachtungen über den Mongolismus.) Von *J. Comby*. Arch. de méd. des enfants. Bd. 30. H. 2. Februar 1927.

Mehr als 80 Beobachtungen verschieden stark ausgebildeter Grade des Mongolismus werden mitgeteilt. Allen gemeinsam ist von Anfang an die geringe Vitalität, Trinkfaulheit, Ernährungsschwierigkeiten, muskuläre Hypotonie. Schlaffheit der Bänder und Gelenke erlauben akrobatisch anmutende Stellungen. Bei starkem Haarwuchs sind die einzelnen Haare fein. Bei geistigem Zurückbleiben ist die Liebe zur Musik auffallend stark entwickelt; Knaben werden häufiger befallen als Mädchen. 10% aller Idioten sind Mongoloide. Im Fall einer Zwillingsgeburt pflegt das eine Kind, wenn das andere mongoloid ist, normal zu sein. Das Gehirn ist klein und leicht, seine Windungen sind flach (Lissenzephalie). Mikroskopisch sind die Nervenzellen vermindert und atrophisch, die Neuroglia vermehrt. Manuelle Gewebe können von Mongoloiden leichten Grades erlernt werden, weil diese bis zu einem gewissen Grade wenigstens erziehungsfähig sind.

Herta Götz.

Forma pseudo-malarica di meningite cerebro-spinale epidemica. (Eine Pseudo-Malariaform von Meningitis epidemica.) Von *H. Misani*. La Pediatria 1926. H. 24. S. 1372.

Kasuistik.

Jodipin ascendens Merck zur Behandlung der eitrigen Entzündung der Hirnventrikel. Von *W. Grävinghoff*. Klin. Woch. 1927. S. 143.

Einem vier Wochen alten Säugling mit Staphylokokkenmeningitis wurden 6 ccm Jodipin in den stark erweiterten rechten Hirnventrikel injiziert. Röntgenologisch war der Ventrikel danach gut darstellbar. Das Jodipin trat aber nicht in den anderen Seitenventrikel über. Klinisch trat nur vorübergehende Besserung ein, das Kind starb nach 25 Tagen. Bei der

Sektion wurde die Wand des rechten Ventrikels, in dem das Jodipin noch unvermindert vorhanden war, glatt und reizlos gefunden, während die des linken Ventrikels stark gerötet und mit dicken eitrigen Membranen belegt war. *Kochmann.*

Die kongenitale Syphilis und ihre Beziehungen zu Nerven- und Geisteskrankheiten. Von *F. Jahnel.* Klin. Woch. 1927. S. 906.

Verf. warnt davor, für die verschiedensten Nervenkrankheiten und besonders für die Psychopathien ohne einwandfreien anamnestischen und serologischen Nachweis die kongenitale Lues verantwortlich zu machen. Im übrigen referiert er die bekannten Erscheinungen der kongenitalen Lues am Zentralnervensystem. Er erwartet von der genauen klinischen und serologischen Untersuchung der Kinder paralytischer Frauen interessante Aufschlüsse hinsichtlich der Differenzierung der Spriochätenstämme. *Kochmann.*

La Machoire à Clignements. (Der Blinzelkiefer.) Von *N. L. Babonneix* und *J. Mornet.* Arch. de méd. des enfants Bd. 29. Nr. 12. 1926.

Marcus Gunn beschrieb 1883 zum erstenmal ein Symptom, das dadurch charakterisiert ist, daß bei Senkung des Unterkiefers eine Erhebung des Augenoberlides erfolgt. Die Affektion ist für den Kinderarzt bemerkenswert, weil sie in der Mehrzahl der Fälle angeboren auftritt, allerdings kann sie auch erworben werden infolge von Zahnerkrankungen, zerebralen Kongestionen usw. Vorwiegend werden Knaben befallen, und zwar solche, die sonst keine konstitutionellen Anomalien aufweisen. Das Phänomen tritt bei dem Kauakt deutlich in Erscheinung. Notwendig ist das aktive Öffnen des Mundes; bei passivem Senken des Unterkiefers bleibt das Oberlid stehen. Die Affektion tritt meist einseitig auf und scheint das linke Auge zu bevorzugen. Bei den angeborenen Fällen hat man noch nie Heilung beobachtet. In zwei Fällen hat man die meist gleichzeitig bestehende Ptosis erfolgreich operiert, ohne daß jedoch die Mitbewegung verschwunden wäre. Die Therapie ist machtlos, was in Anbetracht des nur ästhetischen Fehlers keine große Bedeutung hat. *H. Götz.*

Dystonia Musculorum Deformans ou Spasme de Torsion. Von *A.-S. Marotta* und *J. C. Navarro.* Arch. de Méd. d. Enf. Bd. 30. Nr. 1. 1927.

Als erster hat *Oppenheim* im Jahre 1911 die oben genannte Krankheit geschildert. Verff. hatten Gelegenheit, einen Fall zu beobachten, der in keinem Punkte von der *Oppenheim*schen Schilderung abwich. Die Störung begann gewöhnlich zwischen 8 und 14 Jahren. Die Annahme, daß sie vorwiegend Juden befällt, ist inzwischen durch gleiche Beobachtungen bei zahlreichen anderen Nationen widerlegt worden. Das klinische Bild wird charakterisiert durch schwere Bewegungsstörungen bei gleichzeitiger Abwesenheit von Störungen der Psyche, der Sensibilität und der Pyramidenbahnen. Typisch für die Muskulatur ist Hypertonie bei freiwilligen Bewegungen und Hypotonie bei passiven. Der Rumpf unterliegt einer Drehung, an der Wirbelsäule bildet sich eine Lumballordose heraus, eine Schulter tritt nach vorn, die andere zurück, der Kopf wird nach der vorderen Schulter gedreht, Oberschenkel und Becken einer Seite nähern sich, die Füße werden gespreizt gehalten, um die Unterstützungsfläche zu vergrößern. Der nach vorn gerichtete Arm stützt sich auf den Schenkel der gleichen Seite. Die pathologisch-anatomischen Störungen haben ihren Sitz in den



Kernen des Gehirns, vorwiegend im Putamen und Nucleus caudatus. In bezug auf die Heilung ist die Prognose durchaus schlecht. Der Krankheitsprozeß macht Fortschritte, ohne daß unsere Therapie ihm Einhalt zu gebieten vermag. Der Exitus letalis wird meist durch interkurrente Erkrankungen veranlaßt. *Herta Götz.*

IX. Sinnesorgane.

Drei weitere Fälle anatomisch untersuchter Scleroceratitis tuberculosa und das Verhältnis zwischen diesem Leiden und der Phlyktäne. Von *S. Suganuma* (Univ.-Augenklinik Tokio). Klin. Monatsbl. f. Aughk. Bd. 77. 1926. S. 787.

In allen 3 Fällen konnten Tuberkelknoten histologisch nachgewiesen werden. In der Anamnese der Sklerokeratitis findet man häufig frühere hartnäckige Phlyktänenrückfälle; auch gleichzeitig finden sich Phlyktänen. Als Hauptursache für den Ausbruch der Phlyktäne wird die Tuberkuloseallergie angesehen. Das auslösende Moment ist vielleicht meist hämatogene Reinfektion. Die Rezidive der Phlyktäne und die verschiedenen Strukturen der phlyktänulären Knötchen werden höchstwahrscheinlich durch Schwankung der Tuberkuloseimmunität des lokalen Gewebes und des ganzen Körpers bedingt. Bei Schwankung oder Steigerung der Immunität tritt kein Rückfall oder Heilung ein. Bleibt diese Steigerung der Immunität aus, so entsteht die Scleroceratitis tuberculosa. *Werner Bab*-Berlin.

Kongenitale Lues und Auge. Von *Josef Igersheimer.* Klin. Woch. 1916. S. 2314.

Die spezifische Chorioretinitis anterior ist, was zu wenig bekannt ist, eine Erkrankung des Säuglings- und Kleinkinderalters. Die Keratitis parenchymatosa kommt meist erst im späteren Kindesalter zur Erscheinung. Im Säuglingsalter kommen noch einige seltenere syphilitische Augenerkrankungen vor, wie konjunktivale Reizungen mit Spirochäten im Sekret, Iritiden, auch Papillitis. Die Blässe der Papille bedeutet aber nicht einen degenerativen Prozeß, sondern ist nur Zeichen der allgemeinen Anämie. Die spezifische Therapie der syphilitischen Augenerkrankungen ist nur im frühen Kindesalter aussichtsvoll. Die Keratitis parenchymatosa ist besonders schwer zu beeinflussen. Spirochäten sind im Auge des kongenitalsyphilitischen Säuglings sehr selten zu finden. Die Pathogenese der syphilitischen Augenerkrankungen ist noch nicht restlos geklärt. Wahrscheinlich spielen konstitutionelle Momente eine Rolle. Die Tatsache, daß 8—14% der Jugendblinden durch ein syphilitisches Augenleiden ihre Sehkraft verloren haben, spricht für die sozialhygienische Bedeutung dieser Erkrankungen. *Kochmann.*

Zur Frage der Kataraktbildung bei Vitaminmangel. Von *M. Goldschmidt.* Klin. Woch. 1927. S. 635.

Die Versuchsergebnisse von *Eckstein* und *Szily* (Klin. Woch. 1924, S. 15 und 1925 S. 919) konnten bei Nachprüfungen nicht bestätigt werden. Es gelang aber, sie aufzuklären: Die Kataraktbildung bei jungen Ratten ist nichts anderes als eine Kältetrübung, die bei normal ernährten Tieren nur etwa bis zum 10. Tage hervorzurufen ist, bei unterernährten Tieren bis zum 29. Tage. Mit Vitaminmangel hat die Erscheinung nichts zu tun.

Kochmann.

Innenohrbefunde bei Keuchhusteneklampsie. Von *Ludwig Singer*. Klin. Woch. 1927. S. 994.

Bei einem 7 Monate alten Säugling, der an Pertussiseklampsie ad exitum gekommen war, wurden im Labyrinth starke Degenerationserscheinungen gefunden, die der Verf. in Parallele zu den Hirnbefunden von *Husler* und *Spatz* setzt und deren Zustandekommen er durch funktionelle Gefäßstörungen erklärt. *Kochmann.*

X. Zirkulationsorgane und Blut.

Ein Fall von chronisch-hämorrhagischer Diathese bei essentieller Thrombopenie. Von *Georg-Dietrich Koehler*. Klin. Woch. 1927. S. 314.

12jähriges Mädchen mit hochgradiger sekundärer Anämie und hämorrhagischer Diathese bei essentieller Thrombopenie. Blutungszeit stark verlängert, Gerinnungszeit herabgesetzt, Resistenz der roten Blutkörperchen vermehrt, Urobilinurie. Große flächenhafte Hautblutungen. Behandlung mit Adrenalin und Traubenzuckerinfusionen erfolglos, exitus letalis. Im Knochenmark Vermehrung der kleinen Lymphozyten bei allgemeiner Zellarmut. *Kochmann.*

Über Behandlung septischer Allgemeininfektionen im Kindesalter durch kontinuierliche Bluttransfusionen. Von *W. Reimold* und *B. Kramer*. Klin. Woch. 1927. S. 305.

Mehrere schwere Sepsisfälle wurden durch täglich wiederholte Zitratbluttransfusionen am Leben erhalten. Einzeldosis bei Säuglingen 30 ccm, bei älteren Kindern 100 ccm und mehr Zitratblut (10 ccm 2,5 %ige Natriumzitratlösung auf 90 ccm Blut). Agglutinationsprobe völlig, Hämolysereaktion allenfalls entbehrlich, biologische Prüfung durch Vorinjektion von 10 ccm Zitratblut und 24stündige Beobachtung und Untersuchung des Urins unbedingt erforderlich. Die Methode ist in der ambulanten und Hauspraxis anwendbar. *Kochmann.*

Herzvergrößerung und degenerative Veränderungen am Sympathikus bei Spasmophilie. Von *P. Reyher*. Klin. Woch. 1926. S. 1879.

Verf., der die Wesensverwandtschaft der Spasmophilie mit der Beri-Beri-Krankheit bereits früher behauptete und durch charakteristische Herzveränderungen (besonders Vergrößerung des rechten Herzens) zu beweisen versucht hatte, führt jetzt als weiteren Beweis für seine Theorie bei der Autopsie eines spasmophilen Kindes gefundene degenerative Veränderungen am Sympathikus, die mit denen bei Beri-Beri vorkommenden übereinstimmen, an. *Kochmann.*

XI. Hals- und Rachenorgane.

Adenoidismo ed enuresi notturna. (Adenoidismus und Enuresis noct.) Von *E. di Lauro*-Neapel. La Pediatria 1927. H. 8. S. 436.

Zwischen Adenoiden und Enuresis bestehen keinerlei Zusammenhänge. *K. Mosse.*

XII. Verdauungsorgane.

The Occurence of Fatty Liver in Families. (Das familiäre Vorkommen von Fettleber.) Von *A. Björum*, Städt. Kinderhospital Kopenhagen. Acta Ped. Vol. VI. Fasc. 2. S. 225.



In einer Familie von 11 Kindern starben 4 während eines Zeitraumes von 20 Jahren im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren an Fettleber. Ein fünftes ging an Pneumonie zugrunde, 6 Kinder sind gesund.

Klinisch bestand Lebertumor, Gelbsucht war nicht vorhanden.

Bei der Autopsie Fettleber und Nierenveränderungen. Es wird eine familiäre Schwäche angenommen, Eiweißstoffwechselprodukte zu entgiften. *R. Cahn.*

Das entgiftende Hormon der Leber. Von *Ahkira Sato.* The Tokohu journ. of exper. Med. 1926. Vol. 8. S. 232.

Kaninchen, denen eine 3%ige Ammonchloridlösung intraperitoneal gespritzt wurde, zeigten schwere Krankheitssymptome. 5—15 Minuten nach der Einspritzung fielen die Tiere bewußtlos um und atmeten unregelmäßig. Wenn vor der Salmiakinjektion den Tieren das vom Verf. hergestellte Leberextrakt gespritzt wurde, so blieben die Kaninchen gesund. Das Extrakt ist auch gegen Chloroform und Histaminintoxikation wirksam. *Schiff*-Berlin.

Rosenthals und Withes Leberfunktionsprobe (Bromsulphtaleinprobe) bei Kindern unter einem Jahre und besonders bei Icterus neonatorum. Von *C. W. Herlitz*, Kinderklinik Stockholm. Acta Ped. Vol. 6. Fasc. 2. S. 214.

Die Methode wurde an 38 Säuglingen im Alter von 7 Stunden bis 8 Monaten erprobt, danach bei 8 Fällen von Icterus neonatorum.

Die Probe hatte keine schädliche Nebenwirkung. Das Bromsulphtalein wird bis zu einem Alter von 4—5 Monaten mangelhaft aus der Blutbahn ausgeschieden, im späteren Alter wie bei Erwachsenen. Bei Icterus neonatorum keine schlechteren Ausscheidungsverhältnisse, ebenso bei hämolytischem Ikterus. Verf. neigt zu der Ansicht, daß der Ausfall der Probe von der Funktion der *Kupffer*schen Zellen abhängig ist, indem bei Säuglingen mit und ohne Ikterus eine funktionelle Minderwertigkeit des retikuloendothelialen Systems vorliegt. *R. Cahn.*

Merkwürdige Aufklärung eines Falles von angeblicher Naturheilung einer Intussuszeption. Von *Trendtel.* Klin. Woch. 1927. S. 1000.

Ein einjähriges Kind sollte nach mehrtägigen Darmbeschwerden ein 12 cm langes Darmstück per rectum ausgestoßen haben. Das Gewebsstück erwies sich aber bei mikroskopischer Untersuchung als in toto ausgestoßene Dezidua. Das Kind hatte mit der Mutter in einem Bett geschlafen, in dem am Morgen das Gewebsstück gefunden worden war. *Kochmann.*

Ulcus duodeni beim Kinde. Von *L. B. Dickey.* Amer. Journ. of dis. of childr. Vol. 32. 1926. S. 873.

3 Fälle bei Kindern im 8., 9. und 11. Lebensjahre werden mitgeteilt. Alle hatten Schmerzen in der Magengegend, das eine Kind auch Blut im Stuhl. Bei 2 Kindern bestand Brechreiz. Die Röntgenuntersuchung sprach für Ulcus duodeni. Die *Sippy*-Kur ergab gute therapeutische Erfolge. *Schiff*-Berlin.

Les selles de l'enfant normal. (Die Stühle des normalen Kindes.) Von *R. Goiffon* und *G. Barron.* Rev. franç. de Péd. Bd. II. N. 6. November 1926.

Bei 50 gesunden Kindern ergab die Untersuchung der Stühle charakteristische Unterschiede gegenüber denen Erwachsener. Immer war eine deut-

liche Azidität nachweisbar, die Gärungssäuren waren vermehrt, Zellulose und Stärke in verhältnismäßig großer Menge vorhanden. Dieser Befund, der bei völligem Wohlbefinden erhoben wurde, erklärt die häufigen Ernährungsstörungen der Kinder. Daher sollte die Nahrungszufuhr nicht in einseitiger Verabreichung von Kohlehydraten bestehen, wie das noch häufig der Fall ist. *Herta Götz.*

XIII. Respirationsorgane.

Die klinischen Symptome der vergrößerten Thymus. Von *E. A. Morgan* und *Rolph* und *Brown.* Journ. amer. med. ass. Vol. 88. 1927. S. 703.

54 Fälle wurden untersucht. Zu den klinischen Symptomen der Thymusvergrößerung zählen die Verf. apnoische Anfälle, attackenweise auftretenden Husten, röchelnde Atmung, plötzliche Todesfälle, Unruhe, Schlaflosigkeit. Verf. denken an Vagusreizung durch Druck seitens der vergrößerten Thymusdrüse. Gute Erfolge durch die Röntgenbestrahlung, die auch angewandt wurde, wenn nur die klinischen Symptome der Thymusvergrößerung vorlagen und die Röntgenaufnahme keinen positiven Befund ergab.

Schiff-Berlin.

Über die Entwicklung der Lungentuberkulose. Von *v. Romberg.* Klin. Woch. 1927. S. 1121.

Die tertiäre Phthise entwickelt sich nicht gesetzmäßig, wie man früher annahm, aus einem Spitzenprozeß, sondern sehr häufig, vielleicht sogar in der Mehrzahl der Fälle aus einer perifokalen Entzündung um den Primäreffekt herum. Verf. teilt mehrere solche Fälle aus seiner Beobachtung mit und belegt seine Anschauung mit eindeutigen fortlaufenden Röntgenaufnahmen. Die perifokalen Entzündungen wurden wegen ihrer geringen Allgemeinerscheinungen oft übersehen. Sie können sich auch spontan restlos zurückbilden. Die Prognose ist aber immer erst zu stellen, wenn nach der Resorption des Infiltrats eine, wenn auch noch so kleine Kaverne zurückbleibt. Wenn Verf. deren spontane Ausheilung nicht ausschließt. hält er es doch für notwendig, solche Fälle unter allen Umständen mit dem künstlichen Pneumothorax zu behandeln. Er warnt dringend vor der Tuberkulin- oder Reizkörperbehandlung der perifokalen Entzündungen. Auch Höhenklima und Quarzlampe sind gefährlich. Völlige Liegekur unter Fernhaltung aller Reizwirkungen und diätetische Behandlung sind allein angezeigt. Die *Ponndorf*-Impfung möchte der Verf. überhaupt aus der Behandlung der Lungentuberkulose verschwinden lassen. *Kochmann.*

Ein Fall rezidivierender exsudativer Pleuritis im Sekundärstadium der Tuberkulose. Von *Friedrich Scheidemandel.* Klin. Woch. 1927. S. 1145.

Bei einem 11jährigen tuberkulös infizierten Jungen wird eine exsudative Pleuritis des rechten Zwerchfellrippenwinkels festgestellt, die leicht ausheilt. Ein halbes Jahr später erkrankt das Kind wieder an einer exsudativen Pleuritis der gleichen Seite. Diesmal zeigt das Röntgenbild aber ein im rechten Oberfeld abgesacktes Exsudat. Bei der Punktion werden starke pleuritische Verwachsungen festgestellt, die offenbar den Zwerchfellrippenwinkel zur Obliteration gebracht haben. Die obere Begrenzung der Verwachsungen entspricht der nach den Untersuchungen von *Aschoff* dafür prädisponierten Zone. *Kochmann.*

I.

Gürtelrose und Windpocken.

Von

Prof. Dr. JOHANN v. BÓKAY,
Budapest.

I. Historische Entwicklung der Zoster-Varizellen-Frage.

Im Jahre 1888, mithin vor *40 Jahren,* bemerkte ich zum erstenmal, daß in einer Familie, wo das eine Kind vor etwa *10 Tagen* an einer Gürtelrose (Z. thoracalis) erkrankt war, bei dem anderen Kind typische Varizellen auftraten.

Diese einzelne Beobachtung wäre meiner Aufmerksamkeit vielleicht entgangen; doch einige Wochen später sah ich zum *zweitenmal,* ebenfalls in der Privatpraxis, das gleiche Aufeinanderfolgen von Zoster und Varizellen, so daß meine Aufmerksamkeit direkt auf den etwaigen Zusammenhang zwischen den zwei Krankheiten gelenkt wurde. Bei dieser letzteren Beobachtung war die erste Erkrankung ein Zoster abdominalis bei dem einen kleinen Mädchen der Familie, und ungefähr *10 Tage später* trat bei einem anderen, schon halbwüchsigen Mädchen derselben Familie eine etwas ungewohnt starke, aber typische Varizelleneruption auf.

Dies waren meine *ersten fundamentalen* Beobachtungen, und indem ich auf Grund derselben meine Wahrnehmungen fortsetzte, konnte ich am *Internationalen Ärztekongreß* zu Budapest im Jahre 1909 an Hand von 9 Fällen folgenden Satz aufstellen: *„Das Varizellenvirus kann infolge bisher unbekannter Umstände anstatt einer allgemeinen Eruption einen typischen Zoster hervorrufen, und durch diesen Zoster werden die Varizellen auf andere Individuen übertragen“.* Natürlich bezog ich die varizellogene Ätiologie nur auf einen Teil der Zosterfälle.

Die Zahl meiner Beobachtungen nahm in meinem Krankheitsmaterial ständig zu; sie betrug in 1918 14 Fälle, und gerade der 14. Fall, bei dem gleichzeitig Zoster und Varizellen auftraten und der nach 14 bzw. 16 Tagen (d. h. entsprechend der Inkubationszeit der Windpocken) von zwei weiteren Erkrankungen an Varizellen gefolgt wurden, veranlaßte mich in 1918

nochmal meine Erfahrungen zu veröffentlichen; denn durch diesen Fall erschien mir die Richtigkeit meiner in 1909 geäußerten Meinung als vollkommen erwiesen, d. h. ich war der Ansicht, daß *meine rein klinischen Beobachtungen* außer jedem Zweifel bewiesen haben, daß *das bisher unbekannte Varizellenvirus unter gewissen Umständen sich als reine Zostereruption manifestieren kann*, und ich hielt es für sehr fraglich. ob wohl ein Teil der von Dermatologen publizierten Zostergeneralisatus-Fällen nicht eine mit meinem 14. Fall analoge Ätiologie haben könnte.

Dies ist die kurz zusammengefaßte Geschichte der Frage bis zum Jahre 1918, und seither hat sich mir eine ganze Reihe aus- und inländischer Kollegen als Mitarbeiter angeschlossen. Während mein erster Artikel, zweifellos infolge der geringen Zahl der veröffentlichten Fälle, kaum beachtet wurde (meines Wissens wurde er nur seitens des *Lancet* eines kurzen Auszuges gewürdigt), hatte die Kongreßveröffentlichung aus dem Jahre 1909 bereits das lebhafte Interesse einzelner erweckt. An erster Stelle sei der südafrikanische (Bulawayo, Rhodesia) Engländer *W. P. Le Feuvre* erwähnt, der schon in 1913 und 1917 ähnliche Beobachtungen publiziert hatte[1]; hiermit lenkte er die Aufmerksamkeit der englischen Kollegen auf diese Frage, so daß in kurzer Zeit schon eine kleine Reihe englischer Beobachtungen in den Fachjournalen zur Veröffentlichung gelangte[2]). Der andere Kollege, der meiner Publikation aus dem Jahre 1909 besondere Beachtung schenkte, ist das hochverdiente Mitglied der Pariser Fakultät, Professor *Arnold Netter*, der seit 1920 mit einer größeren Anzahl von Veröffentlichungen zur Klärung der Frage Beiträge lieferte und die Zoster-Varizellenfrage *ständig auf der Tagesordnung hält.*

In einem im Jahre 1924 erschienenen Artikel erwähnt er. daß er von 1909 an lange Zeit warten mußte, bis der Zufall ihm die erste überzeugende Beobachtung zuführte: „Am Kongreß zu Budapest übte — schreibt *Netter* — die Publikation *Bókays* einen großen Eindruck auf mich aus, doch mußte ich. trotz eifriger Nachforschungen sowohl in der Privatpraxis wie in meinem reichen Spitalsmaterial, 10 Jahre lang auf die erste persönliche Beobachtung warten. Allerdings besaß der erste Fall dann tatsächlich wirkliche Beweiskraft[3]).“

---

1) Brit. med. Journ. 1913. Guy's Hosp. Gazette 1913.

2) The british Journal of Dermatology and Syphilis. 1917. Vol. 29.

3) Paris médicale. 1924. Juin.

Hierauf begann nun das Erscheinen zahlreicher Veröffentlichungen in allen Ländern, und auf die ungarischen, englischen und durch ihre große Anzahl geradezu imponierenden französischen Wahrnehmungen folgten Publikationen aus Italien, Österreich, Deutschland, Schweiz, Skandinavien, Polen, Spanien und aus Amerika; das Gros der Kollegen schloß sich erfreulicherweise mir an, stellte sich also auf den meinerseits aufgestellten und verteidigten „*unizistischen*“ Standpunkt, und nur wenige blieben „*Dualisten*“, die jedwelchen ätiologischen Zusammenhang zwischen Varizellen und Zoster verneinen.

Wie sehr schon heute die Kenntnis des pathogenetischen Zusammenhanges zwischen Zoster und Varizellen ärztliches Allgemeingut geworden ist, zeigen die folgenden Episoden: Als *Saulgeot,* der Verfasser einer über Zoster und Varizellen geschriebenen, wirklich gelungenen *Thèse* in 1922 zu Lyon aus Interner Medizin rigorosierte, gab ihm der examinierende Professor *Lepine* folgende Frage: Kennen Sie jene Infektionskrankheit, von der behauptet wird, daß sie mit dem Zoster im Zusammenhang steht? Der junge Kandidat, der aus den Vorträgen des Primarius *Morlot Netters* Beobachtungen wohl kannte, entwickelte in seiner Antwort zu voller Zufriedenheit der Prüfungskommission den Zusammenhang zwischen Zoster und Varizellen. *Le Feuvre,* der englische Arzt aus Südafrika, schreibt in 1917, daß er eines Tages einen Freund traf, dessen Arm verbunden war und der auf eine diesbezügliche Frage angibt, daß er einen Zoster überstanden habe; die Bläschen seien aber noch nicht ganz eingetrocknet. *Le Feuvre* bemerkte hierauf: Geben Sie acht, denn bei Ihren Kindern können Windpocken auftreten, worauf der Freund des Arztes erzählt, daß 12 Tage nach Ausbruch seines Zosters tatsächlich seine Kinder an Varizellen erkrankten und daß seine Frau dem Hausarzt Vorwürfe gemacht habe, weil er sie nicht aufmerksam gemacht hatte, daß der Zoster infektiös sei und Schafblattern zur Folge haben kann; denn ihre Klavierschülerinnen erkrankten der Reihe nach an Varizellen, so daß sie auch von erheblichen materiellen Verlusten betroffen wurde. All diese Tatsachen rechtfertigen mich von neuem, und ich bin einerseits glücklich, daß ich durch meine Veröffentlichungen auf diesem Gebiete eine *internationale Kooperation* eingeleitet habe und daß andererseits dieses Zusammenarbeiten auch einen entsprechenden Erfolg aufweisen kann. Denn, wie wir sehen werden, heute kann nicht mehr fraglich erscheinen, ob zwischen

Windpocken und einem gewissen Teil der Zosterfälle ein ätiologischer Zusammenhang besteht, sondern wir können den varizellogenen Ursprung bei dem *Gros* der Fälle annehmen, die Erkrankung als *Zoster varicellosus* betrachten, und wir müssen in epidemiologischer Hinsicht jeden einzelnen Zosterfall mit Argwohn begleiten; denn wenn auch ein wenig übertrieben, so sagt doch *A. Netter* treffend in 1924: „Heute bin ich bereits dessen sicher, daß der varizellöse Charakter nicht nur auf gewisse Zosterfälle bezogen werden kann, sondern auf eine sehr große Anzahl, wenn nicht auf die Gesamtheit derselben."

II. Klinische Erfahrungen und klinische Argumente.

Die Sichtung der aus der Literatur gesammelten Fälle und meiner eigenen Beobachtungen zeigt, daß *meistens die primäre* Erkrankung ein in der Familie oder in deren Umgebung bei einem Kind oder einem Erwachsenen auftretender *typischer Zosterfall* war; auf diesen folgten dann nach *8—20 Tagen* (siehe weiter unten) bei einem oder mehreren Kindern der betreffenden Familie bzw. in deren Umgebung Erkrankungen an *typischen Varizellen,* und zwar unter solchen Umständen, durch welche eine andere Infektionsquelle ausgeschlossen werden konnte. Sowohl die an Varizellen wie die an dem primären Zoster erkrankten Personen hatten mit einigen wenigen Ausnahmen Varizellen *noch nicht* überstanden oder, falls es sich um Erwachsene handelte, so hatten sie die Windpocken im Kindesalter durchgemacht.

Der Zusammenhang zwischen Zoster und Varizellen erscheint am häufigsten entsprechend diesem Typus I (siehe Abb. 1 und 2)[4]).

A. Netter, der *in 1924* die diesbezüglichen französischen Beobachtungen zusammenfaßte[5]), weist 72 derartige Fälle auf. *Henri Netter,* der in einer Dissertation in *1921* tabellarisch sämtliche Fälle der *Weltliteratur* zusammengestellt hatte[6]), konstatierte 87 hierher gehörende Fälle; doch ist diese Zahl heute bereits eine erheblich größere.

Bei dem *viel selteneren* Typus II sind *die Varizellen die*

[4]) Das Oblong bezeichnet den Zoster, der Kreis die Varizellen, die Säule den Intervall zwischen den beiden Erkrankungen.

[5]) *A. Netter,* Le zona varicelleux. Bulletins de l'Académie de Médecine. No. 17. 1924.

[6]) *H. Netter,* Identité d'origine entre un certain nombre de zonas et la varicella. Paris 1921.



primäre Erkrankung und werden durchschnittlich nach zwei Wochen von einem *Herpes-Zoster*-Fall gefolgt (siehe Abb. 3). In der Zusammenstellung von *H. Netter* sind bis 1921 insgesamt *15* Fälle aufgezählt; in der *französischen* Statistik von *A. Netter* inklusive *1924 24* Fälle.

Interessanterweise trat *bei all diesen Beobachtungen der Zoster bei der Mehrzahl der Fälle bei Erwachsenen auf, nicht selten bei Personen in vorgerücktem Alter;* dies hatte ich bereits in meiner ersten Veröffentlichung im Jahre 1892 betont, während *die Windpocken* bei der *überwiegenden Mehrzahl der Fälle bei Kindern* beobachtet werden konnten. In der französischen Statistik *A. Netters* wurde das Erscheinen des Zosters

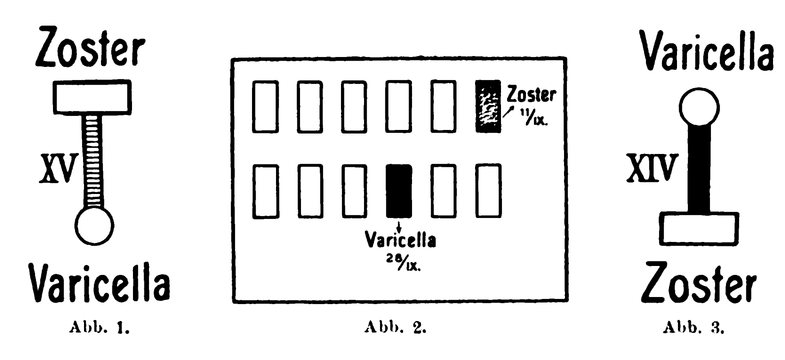


Abb. 1. Abb. 2. Abb. 3.

unter *86* Beobachtungen *57mal* bei Erwachsenen registriert; interessant ist, daß hierbei die *Großeltern siebenmal* figurierten und daß im Gegensatz hierzu die Windpocken bei Erwachsenen im Verlauf der 86 Fälle nur *achtmal* auftraten.

Die erwähnten Daten und Beobachtungen *beweisen* schon durch ihre *imponierende Anzahl* den *ätiologischen Zusammenhang* und *schließen eine zufällige Koinzidenz,* die seitens der *Dualisten,* an ihrer Spitze mit *Comby* (Paris), so sehr betont wird, aus. Als *weitere* Beweise für die Identität der Ätiologie dienen die folgenden interessanten und wichtigen Beobachtungen:

a) Es wurde beobachtet, daß nach einer *primären* Erkrankung an *Varizellen* nach ungefähr *zwei Wochen* bei einer anderen Person ein *Zoster* auftrat, und *nach weiteren zwei Wochen* erkrankten eine *dritte und eine vierte Person an Varizellen* [*Feers* Beobachtung aus Zürich (1920)[7]) und der Fall von *A. Netter*[8]) (siehe Abb. 4 und 5)].

b) Ferner wurde beobachtet, daß als *primäre* Erkrankung

[7]) Schweiz. med. Wschr. 1920. 3.

[8]) Académie de Médecine (Paris). 1920. Jun. 29.

ein *Zosterfall* auftrat; auf diesen folgte dann nach etwa *zwei Wochen* bei einer zweiten Person eine Erkrankung an *Varizellen,* und diese wurde dann nach weiteren zwei Wochen bei einer *dritten Person* von einer *Zostereruption* gefolgt [*Mayerhofers* Fall (1923) aus der Wiener Klinik von *Pirquet* (siehe Abb. 6)][9]).

c) Es wurde beobachtet, daß auf einen *Varizellenfall* als *primäre* Erkrankung nach *zwei Wochen* bei einer *zweiten* und *dritten Person Varizellen* bzw. *Zoster* auftraten. Dies beobachteten *Durand* und *Netter* in Paris im Jahre 1920[10]); dieser Fall ist wertvoll, weil auf *den ersten Varizellenfall* nach *etwa zwei*

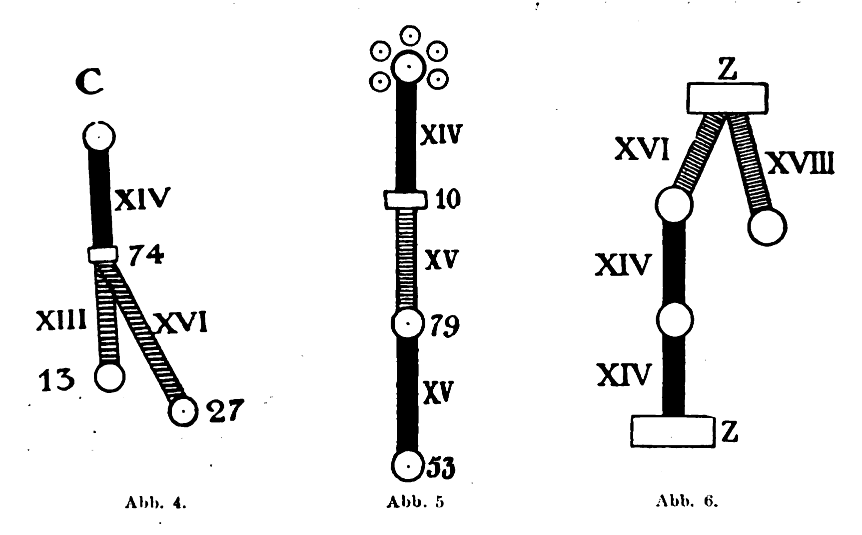


Abb. 4. Abb. 5 Abb. 6.

Wochen drei Erkrankungen folgten, und zwar *zwei Varizellen* und *ein Zoster* (siehe Abb. 7).

Hierher gehört die Beobachtung meines klinischen Assistenten *A. Gara* vom russischen Kriegsschauplatz in einer galizischen Gemeinde; diese Beobachtung hatte ich seinerzeit in einem Artikel veröffentlicht (1918)[11]).

d) *A. Bergeron* konnte beobachten, daß auf einen *Zosterfall nach* ungefähr *zwei Wochen* bei zwei anderen Personen *Varizellen* und *Zoster* auftraten[12]) (siehe Abb. 8), und wir kennen den Fall von *Magda Frei*[13]) aus der Breslauer Kinder-

[9]) Wien. med. Wschr. 1923. 24.

[10]) *A. Netter,* Identité d'origine de zonas et la varicelle. Paris 1922.

[11]) *Bókay, J.,* Orvosi Hetilap. 1918.

[12]) *A. Netter,* Soc. de Pédiatrie de Paris. 1922. Nov.

[13]) Jahrb. f. Kinderh. 1920. Bd. 92.

klinik (siehe Abb. 9), bei dem *auf einen Zosterfall* nach *sieben* Tagen bei einem anderen Kind wieder ein *Zoster* folgte, und bei diesem Kind waren außer der Zostereruption auf verschiedenen Hautpartien einzelne zerstreute Bläschen zu sehen; nach 15 bzw. 16 Tagen traten dann bei zwei anderen Kindern typische *Varizellen* auf.

e) *A. Netter* sah einen Fall, wo auf Varizellen nach etwa zweiwöchentlichen Intervallen *je ein neuer Fall von Varizellen* auftrat; *13 Tage* nach der letzten Windpockenerkrankung

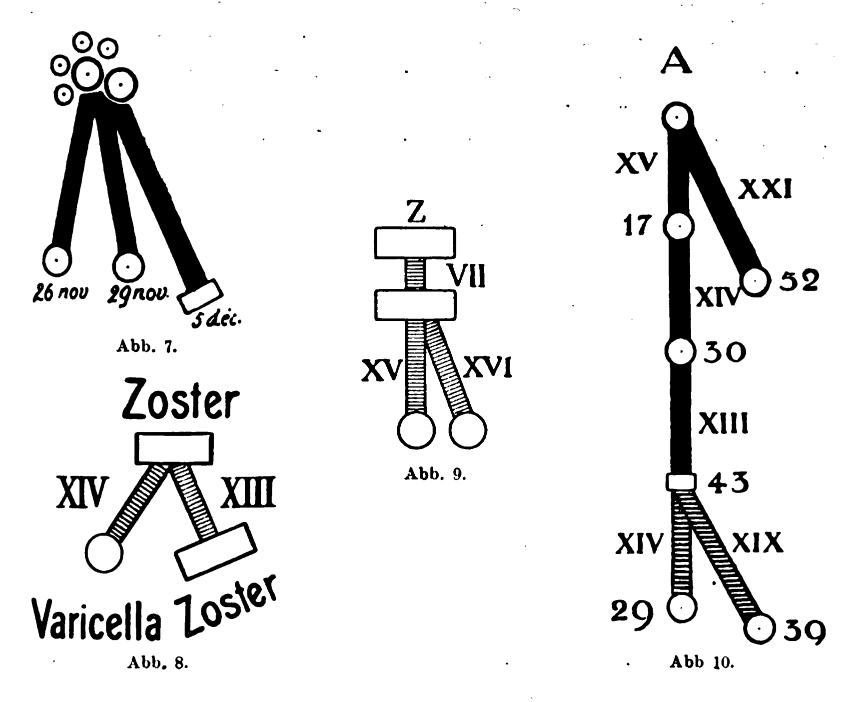


Abb. 7.

Abb. 8.

Abb. 9.

Abb 10.

folgte ein *Zosterfall;* nach weiteren *14* bzw. *19* Tagen traten noch *zwei Erkrankungen an Varizellen* auf (siehe Abb. 10).

Summieren wir all diese Beobachtungen, so erscheint durch dieselben meines Erachtens *bezüglich der Mehrzahl der Zosterfälle die Identität der Ätiologie mit den Varizellen* als bewiesen, und ich kann die skeptische Äußerung des illustren italienischen Kollegen *O. Cozzolino* (Parma)[15] über den Wert der klinischen Daten nicht akzeptieren; denn wenn auch zugegeben werden muß, daß mit absoluter Sicherheit die Frage erst dann

[14]) Paris médical. 1924. Jun. 7.

[15]) La Pediatria. 1926. Aug. 1. Ancora a proposito di unicismo o dualismo etiologico tra herpes zoster e varicella.

geklärt sein wird, wenn wir die Erreger der Varizellen kennen und auch bei Zosterfällen konstatieren werden, so rechtfertigt die imponierende Masse klinischer Beobachtungen doch *vollkommen* den meinerseits schon in 1892 angegebenen ätiologischen Zusammenhang; heute handelt es sich nur mehr darum, festzustellen, auf *welche* Fälle dieser Zusammenhang nicht bezogen werden kann; denn *daß das Gros der Zosterfälle varizellogenen Ursprunges ist, muß heute als unzweifelhaft bewiesen betrachtet werden.*

A. Netter[16]) hatte auf Grund der französischen Beobachtungen den *Intervall* festgestellt, der bei den einzelnen Fällen zwischen dem Auftreten der Varizellen und des Zoster wahrzunehmen war. Füge ich diesen Fällen meine eigenen Beobachtungen hinzu, so gestaltet sich diese Statistik folgendermaßen:

7—9 Tage	. . . .	3 Fälle
10 „	. . . .	7 „
11 „	. . . .	3 „
12 „	. . . .	12 „
13 „	. . . .	11 „
14 „	. . . .	20 „
15 „	. . . .	19 „
16 „	. . . .	13 „
17 „	. . . .	9 „
18 „	. . . .	8 „
19 „	. . . .	4 „
20 „	. . . .	2 „
21—24 „	. . . .	11 „
	Insgesamt:	122 Fälle.

Bemerkt sei, daß bei einem großen Teil dieser Fälle eine andere Quelle der Varizellen bzw. der Zosterinfektion *ausgeschlossen* werden konnte.

Treffend sagt *Netter*, daß diese Daten die Dauer der Inkubation nicht genau angeben; denn die Infektion beginnt ja nicht unbedingt an jenem Tage, an welchem die erste Person erkrankt war. Nachdem die Inkubationszeit der Windpocken *durchschnittlich zwei Wochen* beträgt, wobei die *kürzeste 9 Tage*, die *längste Inkubationszeit* nach den Feststellungen der *Clinical Society in London* 19 Tage betragen kann, so bildet obige Aufstellung einen *neuerlichen klinischen Beweis* für den *ätiologischen* Zusammenhang zwischen Zoster und Varizellen.

[16]) Bull. d. l'Acad. de Médicine. Paris 1924. Séance du 22. Avril. No. 17.

Inwiefern können nun unsere *sonstigen*, sich auf die Klinik der Varizellen und des Zosters beziehenden Kenntnisse zur Unterstützung bzw. Befestigung meiner ätiologischen und pathologischen Folgerung herangezogen werden?

Schon vor längerer Zeit fiel es einzelnen Beobachtern auf, daß bei Varizellen die Bläschen auf einzelnen Hautpartien eine an Zoster erinnernde Anordnung aufweisen können. So schreibt *Henoch*[17]) in 1892:

„Die Zahl der Bläschen, welche sich rasch hintereinander entwickeln, ist sehr verschieden; bald stehen sie vereinzelt, bald dicht aneinander gedrängt, besonders an Teilen, welche einer Reizung durch Druck oder Spannung der Haut ausgesetzt sind, z. B. auf dem Rücken, am Tuber ischii, wo ich eine handtellergroße dichte Gruppe zosterähnlicher Bläschen beobachtete."

Thomas macht in dem Sammelwerk von *Ziemssen* (Handbuch der spezifischen Pathologie und Therapie[18]) folgende Bemerkung:

„Ziemlich selten findet man an einzelnen Körperteilen, besonders den Extremitäten, niemals meiner Beobachtung gemäß am ganzen Körper, ungewöhnlich kleine oder charakteristische Varizella-Bläschen gruppenweise etwa nach Art einer Zoster gestellt, jedoch ebenfalls ohne Neigung zu Konfluenz; neben den zosterartigen Gruppen gibt es aber in der Regel noch genug einzelne größere Bläschen."

Ch. J. Jennings reproduziert in dem amerikanischen Sammelwerk von *John M. Keating* die *Thomas*sche Bemerkung in folgender Weise: „Benachbarte Bläschen ordnen sich mitunter in kleine Gruppen, so daß die Eruption an Zoster erinnert."

N. Svoboda erwähnt im *Pfaundler-Schloßmann*schen Handbuch der Kinderheilkunde ebenfalls ähnliche Beobachtungen und erklärt dies folgendermaßen: „Die durch Kleiderdruck veranlaßten Masseneruptionen sind oft so angeordnet wie die Bläschen bei Herpes Zoster, und wenn der übrige Ausschlag minimal ist, kann es zur Verwechslung mit diesem kommen." Die dem Text eingefügte Photographie demonstriert schön die zosterförmig geordneten Narben. Endlich schreibt *Jochman* in seinem bekannten Lehrbuch der Infektionskrankheiten diesbezüglich folgendes: „Man findet z. B. dort, wo Kleidungsstücke

[17]) Vorlesungen über Kinderkrankheiten. VI. Aufl.

[18]) Bd. II. 2. Teil.

einen starken Druck ausgeübt haben, oder wo Urin und Stuhl die Haut gereizt haben (z. B. bei Säuglingen) eine auffällige Massenproduktion von Varizellenblasen. Die gruppenförmige Anordnung kann dabei, namentlich wenn das übrige Exanthem gering ausgesprochen ist, zu Verwechslungen mit Herpes zoster führen."

Wie aus den obigen Zitaten hervorgeht, führten die genannten Autoren ganz irrtümlich die gruppen- bzw. zosterförmige Anordnung der Varizellenbläschen an einzelnen Prädilektionsstellen der Haut auf die Hautspannung bzw. den Druck der Bekleidung zurück.

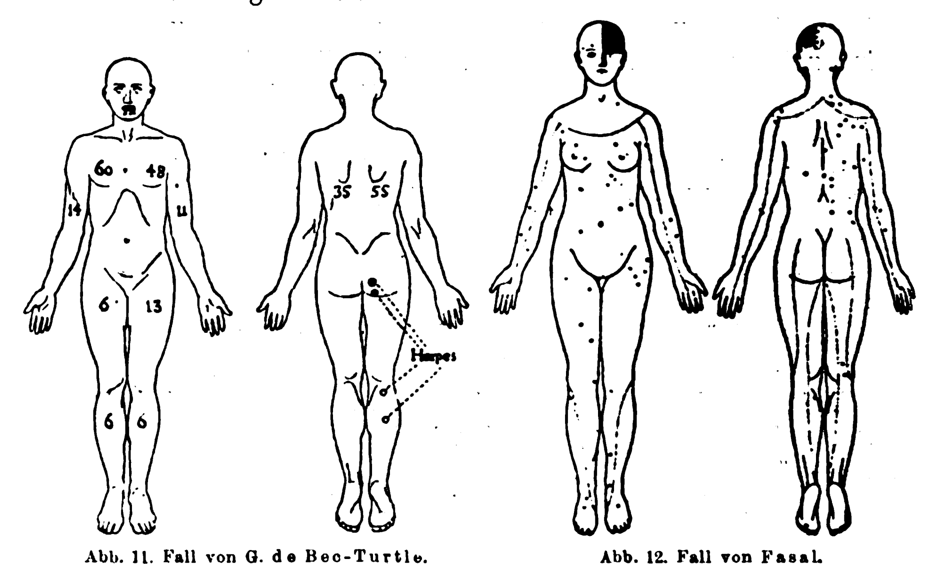


Abb. 11. Fall von G. de Bec-Turtle. Abb. 12. Fall von Fasal.

Betrachten wir nun jene sich auf den Zoster beziehenden Tatsachen, die bei der Beurteilung der Frage als beachtenswert erscheinen.

In 1893 beschrieb *Tenneson*[19]) eine bis dahin unbekannte Form des Zosters, bei welcher neben einer mit Fieber einhergehenden typischen Zostereffloreszenz auf den verschiedensten Stellen der Haut, auf dem Rumpf, den Gliedern, am Kopf, ja sogar *auf der Mundschleimhaut* regellos zerstreute Bläschen mit wasserklarem Inhalt auftraten, und zwar gleichzeitig mit der Zostereruption. Aus den Bläschen entstanden in kurzer Zeit Krusten, und nach dem Abfallen der Krusten verschwanden sie spurlos. *Tenneson* benannte diese Bläschen *„vesicules aber-*

[19]) Traité de Dermatologie. 1893.

rantes". *Molinié, Haslund, Beyer, Weidenfeld, Ehrmann, Kreibich, Ullmann* und *Fasal* sowie in neuester Zeit (1923) *Parounagian* und *Goodman (N. Y.)* berichten über ähnliche Erfahrungen, und diese Fälle werden von den Dermatologen als „*Herpes zoster generalisatus*" bezeichnet.

Dieser Zoster generalisatus darf nicht verwechselt werden mit jenen Zosterfällen, bei welchen die Eruption auf verschiedenen, voneinander räumlich getrennten Nervengebieten auftritt (*Colombinis* Fall), welche Fälle in der Dermatologie als *Zona universalis* benannt werden. In welch auffallend großer Zahl



Abb. 13. Fall von Parounagian und H. Goodmann.

diese *verirrten* Bläschen in einzelnen Fällen auftreten können, illustriert besonders der Fall *Fasals*[20]), der Fall von *Parounagian* und *Goodman*[21]), sowie *Turtles* Fall (siehe Abb. 11, 12, 13)[22]).

Tenneson schreibt diesbezüglich in 1893 folgendes: „Beobachten wir die gesamte Hautfläche eines mit typischem Zoster behafteten Kranken täglich, so werden wir unter zehn Fällen neunmal jene Erscheinung wahrnehmen, die wir in

[20]) Arch. f. Dermat. u. Syph. 1909. Bd. 95.
[21]) Arch. of Dermat. and Syph. Bd. 7.
[22]) The Lancet. 1921. Bd. 200.

unseren klinischen Vorträgen schon seit langer Zeit als verirrte Zosterbläschen bezeichnen. Diese ähneln den Zosterbläschen, liegen aber isoliert, durch große Distanzen getrennt, und verteilen sich ganz regellos auf alle Teile des Körpers. Während mehrerer Tage vergrößern sie sich allmählich, bleiben aber in kleiner Anzahl und verschwinden dann spurlos."

Haslund hält bei der Bestimmung der infektiösen Pathogenese des Zosters die Beachtung jener Zosterfälle, bei welchen *aberrierte* Bläschen erscheinen, für besonders wichtig. Er schreibt: „Würden wir in solchen Fällen nicht an einen im Blut zirkulierenden Infektionsstoff denken, so würde die Erklärung des Erscheinens dieser Bläschen sehr rätselhaft lauten; ihr Auftreten ist mit der *Bärensprung*schen Theorie nicht übereinbar; die Auffassung, daß es sich um eine aus den ersten Bläschen entstehende Sekundärinfektion handelt, reicht ebenfalls nicht hin, und zwar hauptsächlich deshalb, weil sie oft gleichzeitig oder unmittelbar nach ersteren erscheinen."

Des weiteren sagt er: „Nehmen wir dagegen an, daß der Zoster durch eine infektiöse Substanz hervorgerufen wird, die wahrscheinlich den Charakter einer Mikrobe besitzt, im Blutstrom kreist und in der Regel sich auf einen peripheren Nerv, an einem Ganglion oder irgendeiner sonstigen umschriebenen Stelle des Nervensystems lokalisiert, so können wir wahrlich ohne Schwierigkeit die Folgerung ziehen, daß dieser Infektionsstoff in einzelnen Fällen so reichlich vorhanden ist, daß er auch an anderen Nerven und anderen Stellen sich lokalisiert; dabei aber wird der größte Teil doch auf einer gewissen Stelle angehäuft."

Treffend bemerkt zu diesen Zeilen *Haslunds A. Netter*[23]): „Ersetzen wir das Zostervirus durch das Varizellenvirus, so stimmt diese Erklärung *Haslunds* in jedem Punkt mit den Ansichten *Bókays* überein; dieser Ersatz bewirkt sogar eine absolute Übereinstimmung zwischen dem ungarischen Autor und den in 1883 geäußerten Gedanken von *Landouzy*."

Daß diese sogenannten *„Vésicules aberrantes" in einem guten Teil der Fälle nichts anderes als Varizellenbläschen sind, habe ich* als erster erkannt und in 1918 an Hand eines Falles in ganz eindeutiger Weise *demonstriert*. Dieser für die Beweisführung besonders wertvolle Fall war der folgende: Der 8jährige Knabe V. G. wurde am 28. März 1918 auf eine der internen Ab-

[23]) L. c.

teilungen (20 Betten) des Stefanie-Kinderspitales aufgenommen. Der Knabe erkrankte vor 4 Tagen, und nach den Angaben der Mutter bestanden die am rechten Fußrücken und Unterschenkel befindlichen Bläschengruppen sowie die am Rumpf und an den Gliedern zerstreuten einzelnen Bläschen seit 2 Tagen. Von akuten Exanthemen hatte das Kind nur Scharlach überstanden.

Der Knabe ist gut genährt und gut entwickelt. Morgentemperatur am Tage der Aufnahme 38,5° C, in den späten Abendstunden steigt die Temperatur bis 39,2. Am *rechten Fußrücken, vom unteren Drittel des Unterschenkels bis zu den Zehenspitzen, sind ausschließlich auf der Streckseite erbsengroße, eng aneinanderliegende, teilweise bis zu Bohnengröße zusammengeschmolzene, in Gruppen geordnete Bläschen mit wasserklarem Inhalt zu sehen, welche die Dorsalfläche des Fußes mit Ausnahme der 4. und 5. Zehe und des rechten Fußrückenrandes vollständig bedecken.* Die Haut ist kaum gerötet, die einzelnen Bläschen bilden regelrechte Halbkugeln; nabelförmige Einziehungen sind nicht zu sehen. Die durch Verschmelzung benachbarter Bläschen entstandenen größeren Bläschen haben eine ovale bzw. unregelmäßige Gestalt. *Auf dem ganzen Körper, einschließlich der behaarten Kopfhaut, sind zerstreute, meist kümmerhaft entwickelte Bläschen von der Größe eines Hirsenkornes bis zu einer Linse zu sehen; einzelne Bläschen beginnen schon einzutrocknen.* Auf der Streckseite sind die Bläschen anscheinend in größerer Anzahl vorhanden; die Gesamtzahl dieser zerstreuten Bläschen beträgt etwa 100. Auch diese zerstreuten Bläschen weisen keine nabelförmigen Einziehungen auf. Auf der Bindehaut und auf der Mundschleimhaut

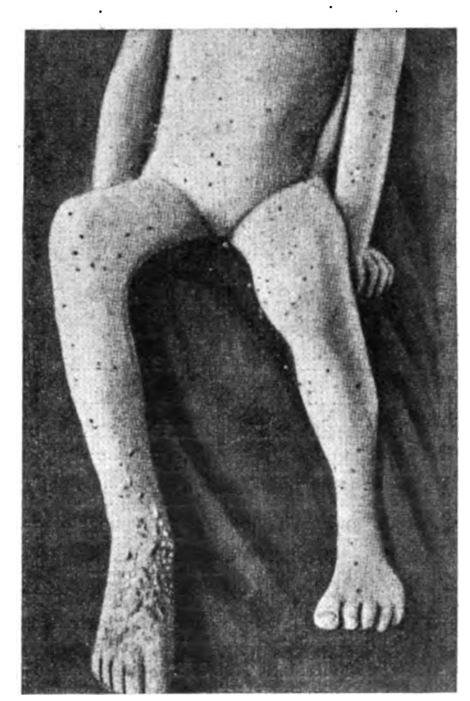


Abb. 14.

sind keine Bläschen zu finden. Das Allgemeinbefinden ist ein ziemlich gutes, doch schmerzt der mit Bläschen dicht besäte Fuß (siehe Abb. 14).

Diagnose: Zoster (Blaschko: Zoster im vierten Lumbalgebiete).

Bezüglich der zerstreuten Bläschen war ich bei der Aufnahme nicht im klaren, ob ich dieselben als *aberrierte* Zosterbläschen *(Zoster generalisatus)* oder aber als eine schwach entwickelte Varizelleneruption auffassen soll; das Bild erinnerte *sehr* an letztere. Der Knabe wurde absichtlich auf die *interne* Abteilung gelegt und *nicht isoliert;* denn ich nahm an, daß. falls es sich wirklich um Varizellen und eine durch dieselben hervorgerufene Zostereruption handelt, eine Infektion einzelner anderer spitalskranker Kinder derselben Abteilung kaum ausbleiben wird. In diesem Fall war der Eintritt von Erkrankungen an Varizellen bei den Kranken der Abteilung nach Ablauf von ungefähr 2 Wochen, d. h. für Mitte April, zu erwarten. In den folgenden 2 Tagen betrug die Temperatur im Mastdarm maximum 38,2°; am Fußrücken war stellenweise ein auffallendes Zusammenfließen der Bläschen zu beobachten, am Rumpf, an den Gliedern und an der behaarten Kopfhaut entwickelten sich stellenweise noch neue Bläschen, während ein Teil der bereits am Tage der Aufnahme vorhandenen Bläschen zu inkrustieren begann. Der Knabe befindet sich wohl, der Fuß schmerzt kaum. Am 31. sind schon alle zerstreuten Bläschen zu Krusten umgewandelt, und auch die Zostereruption am Fuße und am Unterschenkel beginnt einzutrocknen. Am 10. April haben sich die Zosterkrusten von der Haut abgelöst, und an ihrer Stelle ist die blaßrote Epidermis zu sehen. Die Stellen, wo sich die zerstreuten Bläschen befanden, sind nach dem Abfallen der Krusten kaum wahrzunehmen.

Am 11. April traten auf einem der Betten des Nachbarkrankensaales bei der wegen Genu valgum rachiticum zwecks Osteotomie aufgenommenen 8jährigen Ilona H. typische Varizellen mittlerer Intensität auf, und am 13. April war bei einem 8jährigen, wegen Empyema thoracis operierten Mädchen dasselbe Auftreten von typischen Varizellen, ebenfalls von mittlerer Intensität, zu beobachten. Bemerkt soll werden, daß die beiden benachbarten Krankensäle durch einen *gemeinsamen Zwischenraum verbunden sind,* in dem sich die außer Bett befindlichen Kranken tagsüber aufhalten (siehe Abb. 15), die Mahlzeiten einnehmen, und die Türen beider Säle werden

ständig offen gehalten, damit die Krankenschwester die Patienten in beiden Sälen stets überwachen kann. Betonen möchte ich ferner, daß es zu jener Zeit auch auf allen übrigen Abteilungen des Spitals keinen einzigen Varizellenfall gab und daß sowohl auf der betreffenden Abteilung wie auf den übrigen Abteilungen des Spitals Erkrankungen an Windpocken seit Monaten nicht vorkamen. Daß die Varizellen etwa durch Besucher importiert worden wären, können wir vollkommen ausschließen; denn im Sinne der Spitalsregeln ist Kindern der Eintritt in die Krankensäle strengstens untersagt.

Auf Grund dieses Falles hielt ich bereits in 1918 die Richtigkeit meiner Folgerungen aus dem Jahre 1892 bzw. 1909 für außer jeden Zweifel bewiesen, und es erschien mir als höchst

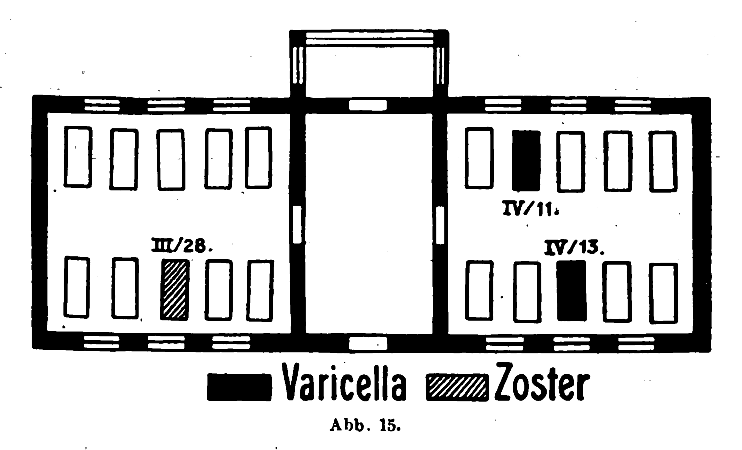


Abb. 15.

fraglich, ob wohl ein Teil der seitens der Dermatologen als Zoster generalisatus beschriebenen Fälle nicht in Analogie zu meinem Fall gesetzt werden sollte. Vergleichen wir die beiden auf den *Fasal*schen Fall sich beziehenden Bilder mit der Photographie unseres Varizella-Zosterfalles, so finden wir eine auffallende Ähnlichkeit. Bei der Beurteilung des Falles *Fasal* muß uns noch besonders jener Umstand zum Nachdenken anregen, daß *Fasal* die „*aberrierten*" Bläschen folgendermaßen beschreibt: „*Die Bläschen sind zum geringen Teil von wasserklarem Inhalt erfüllt, einige von einem roten Hof umgeben, und sehen wie Varizellen aus.*" Ähnlich beschreibt die aberrierten Bläschen auch *Ehrmann* und *Brandweiner*[24]).

Ähnliche Beobachtungen wie ich konnten in Ungarn

---

[24]) Die Hautkrankheiten d. Kindesalters. Deuticke. 1910.

P. Heim[25]), *J. Gußman*[26]) und *Julius Groß*[27]), im Ausland *Mac Ewen, A. Netter* usw. wahrnehmen. Bei all diesen Fällen folgten auf bei *ein und derselben Person gleichzeitig* anwesenden Zoster und Varizelleneruptionen nach *einigen bzw. mehreren Tagen* bei *anderen* Personen *typische* Varizellen, so daß der varizellogene Charakter der bei dem Zosterkranken auf der Haut zerstreut erscheinenden blasigen Effloreszenzen sowie des Zosters selbst als *unzweifelhaft* bewiesen betrachtet werden muß.

Übrigens sind seit meiner Publikation solche Fälle, bei welchen *an derselben Person gleichzeitig* oder in *kurzem Abstand* nebst dem primären Zoster typische Varizellen auftraten, schon wiederholt veröffentlicht worden. Bei allen diesen Fällen beschreiben die Autoren die Windpocken als typisch; somit kann es sich keinesfalls um aberrierte Bläschen handeln. Ich konnte aus der Literatur 29 derartige Fälle zusammenstellen[28]), und der zeitliche Verlauf gestaltete sich bei diesen in folgender Weise:

Am *selben* Tag 10 Fälle: *Corlett, Parkes Weber, de Bec Turtle, Pignat* und *Durand, Siegl, J. Gußman, J. Groß, J. Bókay, P. Heim.*

Am *zweiten* Tag *2* Fälle: *Head, Corlett.*

Am *dritten* Tag *3* Fälle: *Goldberg, Francis Hall, Martin.*

Am *vierten* Tag *6* Fälle: *Orr, Colerman, Ornsbey, Hough, Goldberg* und *Francis, A. Netter.*

Am *fünften* Tag *2* Fälle: *Barber, Mac Ewen.*

Am *sechsten* Tag *1* Fall: *Hild.*

Am *siebenten* Tag *2* Fälle: *Corlett, Lepine-Mouriquant* und *Ravaut.*

Am *zwölften* Tag *1* Fall: *Tourneux.*

Am *vierzehnten* Tag *1* Fall: *R. Hill.*

Am *sechzehnten* Tag *1* Fall: *Mihalovics.*

Insgesamt *29* Fälle.

Daß derartige Beobachtungen verhältnismäßig selten sind, erklärt *A. Netter* in 1920 folgendermaßen[29]): „Daß die Koinzidenz von Varizellen und Zoster verhältnismäßig eine sel-

---

[25]) Orv. Hetilap u. Berl. klin. Wschr. 1912.

[26]) Orv. Hetilap. 1923. 42.

[27]) Briefliche Mitteilung.

[28]) Die Daten wurden teilweise den Arbeiten von *H. Netter* u. *A. Saulgeot* entnommen.

[29]) Société médicale des Hôpitaux et Académie de Médecine. Avril-Juillet 1920.

tene ist und daß die gleichzeitige Anwesenheit sich auf den ersten Tag der Zostereruption beschränkt, kann darauf zurückgeführt werden, daß, wie dies *Gougerat* und *Salin* in 1910, *Minet* und *Leclercque* in 1912 nachgewiesen haben, die Autoimmunisation im Verlauf des Zosters sehr rasch eintritt, so daß nach diesem Zeitpunkt Eruptionserscheinungen nicht mehr auftreten."

Mit der ziemlich großen Reihe all dieser Beobachtungen haben wir jene klinischen Erfahrungen erschöpft, welche uns die „*observation pure*" zur Beurteilung der Frage zur Verfügung stellt.

III. Der Zusammenhang zwischen Zoster und Varizellen-Epidemien.

Daß die Zosterfälle sich zeitweilig in auffallender Weise häufen, bemerkten einzelne Dermatologen schon in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts. So betont dies *Tilbury Fox* schon im Jahre 1871, und *S. C. Chew* erwähnt dieses zeitweilig gehäufte Auftreten des Zosters ebenfalls schon in den 70er Jahren in der „Baltimore Clinical Society", indem er schreibt: „*It seemed as if were in a ware (Welle) of zoster.*" Über eigentliche Zosterepidemien wird erst seit 1889 berichtet, seitdem der aus Ungarn gebürtige Wiener Dermatologe *Kaposi* in der Jahressitzung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft seinen Vortrag „*Über die jüngste Zosterepidemie und zur Ätiologie des Zosters*" hielt. Er begann denselben mit folgenden Worten: „*Wer hat von einer Zosterepidemie gehört oder gelesen?*" Nach diesem Vortrag war das gehäufte Auftreten von Zosterfällen besonders in den Monaten März und April sowie im Oktober und November zu beobachten, und *Kaposi* ist der Ansicht, „*daß der Zoster überhaupt de norma vorwiegend in kleinen Epidemien auftritt*".

Darier, der hervorragende französische Dermatolog, bemerkt in 1923 diesbezüglich folgendes[30]: „Es wurde beobachtet, daß der Zoster, ohne ausgesprochen kontagiös zu sein, oft epidemisch auftritt, indem in derselben Umgebung in kurzen Zeitabständen mehrere Personen erkranken." Bekanntlich hat *Landouzy*, der hochverdiente französische Forscher, schon in 1883 den Satz aufgestellt[31], daß der Zoster nichts anderes sei als

[30]) *Darier*, Précis de Dermatologie. Paris 1923.

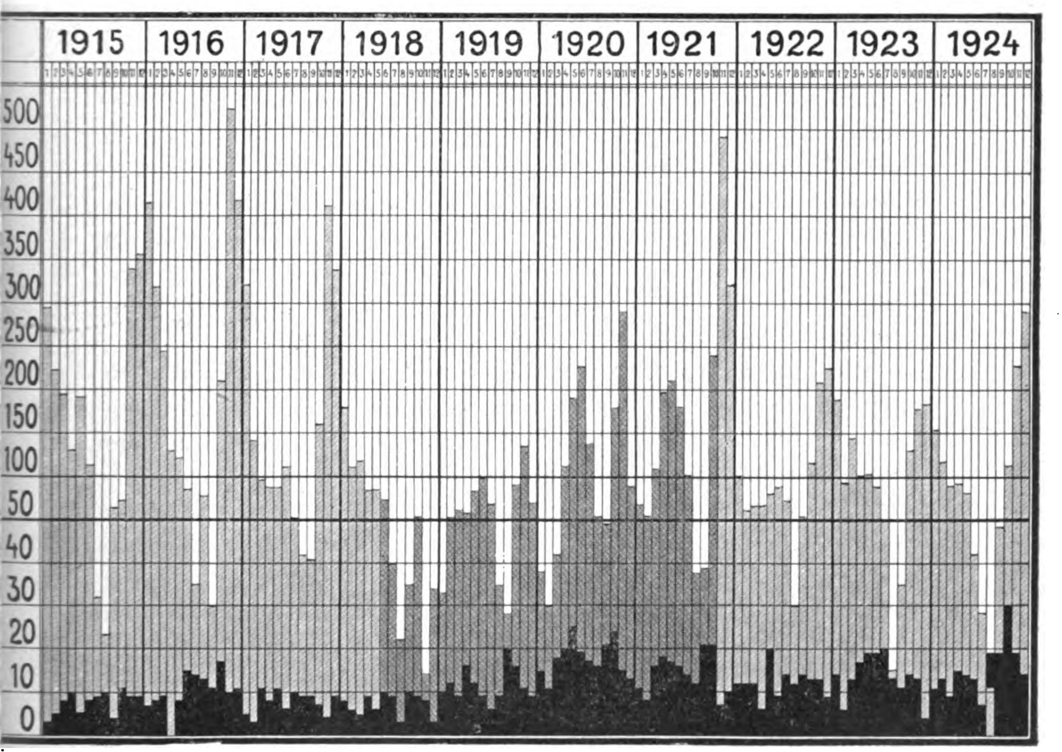
[31]) Semaine Médicale. 20. Septembre 1883.

die Manifestation einer allgemeinen Erkrankung am Nervensystem, und er betrachtete den febrilen Zoster als eine infektiöse Neuropathie.

Bereits in 1924 begann ich die Häufigkeit des Auftretens von Zosterfällen in Budapest zu studieren und mit den Kurven der Varizellenepidemien zu vergleichen; dadurch hoffte ich auf jene wichtige Frage eine Antwort zu erhalten, ob der Zoster varicellosus einen beträchtlichen Teil aller Zosterfälle mit infektiöser Ätiologie ausmacht? Zu diesem Zweck stellte ich aus meiner klinischen Ambulanz, die einen ziemlich sicheren Rückschluß auf die Epidemien der Hauptstadt zuläßt, die Zahl der Varizellenfälle in den letzten 10 Jahren Monat für Monat zusammen, und auf Grund meiner Daten konstruierte ich die Kurve der Erkrankungen an Varizellen und verglich dieselben mit der Zosterkurve der Hauptstadt im selben Zeitraum. Die Zahlen der letzteren wurden teils aus meinem Krankenmaterial, teils aus dem reichen poliklinischen Material der Dermatologischen Universitätsklinik Professor *Nékáms* gewonnen; in dieser Klinik konzentriert sich so ziemlich das dermatologische Krankenmaterial der Hauptstadt. Diese statistische Gegenüberstellung zeigte nun besonders für die Periode von 1914 bis Ende 1920 einen ziemlich auffallenden Parallelismus. Dieser erste Versuch veranlaßte mich nun dazu, dieses Studium fortzusetzen, und zwar in der Weise, daß, auf 10 Jahre zurückgehend, Monat für Monat *sämtliche* Varizellen und *sämtliche* Zosterfälle der Hauptstadt zusammengestellt seien. Die Varizellenstatistik lieferte mit der größten Zuvorkommenheit das Hauptstädtische Statistische Amt, die Zosterfälle hingegen trachtete ich dadurch zusammenzufassen, daß ich außer Herrn Professor *Nékám* all jene hauptstädtischen Dermatologen, die über größeres Material verfügen, ersuchte, ihr Zostermaterial, auf 10 Jahre zurückgehend, Monat für Monat zusammenzustellen, wodurch ich in den Besitz der Zahl sämtlicher Zosterfälle der Hauptstadt gelangte. Daß in diese beiden Statistiken unzweifelhaft Fehler sich eingeschlichen haben, dessen bin ich vollkommen bewußt und mußte ich diesen Umstand bei dem Festlegen der Konsequenzen mit in Betracht ziehen. Unzweifelhaft sind die statistischen Daten über die Varizellen ein wenig lückenhaft; denn trotz des Meldezwanges wird ein Teil der Schafblatternerkrankungen nicht der Behörde angezeigt; andererseits bildet auch die Zahl der Zosterfälle kein vollkommen getreues Bild der Wahrheit, denn die durch Privatärzte be-

handelten Fälle fehlen aus dieser Zusammenstellung, und es muß auch daran gedacht werden, daß der eine oder der andere Zosterkranke auch mehrere Ambulanzen aufgesucht hatte und somit wiederholt in die Statistik gelangte; *all diese Fehlerquellen können mit Rücksicht auf die sonst ziemlich großen Zahlen den wissenschaftlichen Wert der beiden Kurven nicht herabsetzen, und die aus denselben sich ergebenden Konsequenzen sind sehr wohl verwendbar.* Betrachten wir nun den

Varicella



Zoster

Abb. 16.

Verlauf beider Kurven, so sehen wir, daß von 1918 bis Ende 1924 ein ziemlicher Parallelismus nachweisbar ist; die Erhebungen und Senkungen der beiden Kurven verlaufen ziemlich parallel, die Zunahme bzw. Abnahme der Zoster- bzw. Varizellenfälle wird durch eine vorangehende oder eine darauf folgende Zunahme bzw. Abnahme der Zoster- oder der Varizellenfälle begleitet. *Mit besonders klassischer Deutlichkeit sehen wir dies in jenem Teil der Tabelle, welche sich auf die Periode vom*

Juli 1918 bis zum Oktober 1921 erstreckt. Weniger ausgesprochen ist dieser Parallelismus in der Periode von Ende 1921 bis zum Jahre 1925, während im Zeitraum von 1915 bis 1918 ein Parallelismus höchstens hie und da angedeutet ist (siehe Abb. 16). Jedenfalls wäre es erwünscht, daß solche Untersuchungen auch am Krankenmaterial anderer Großstädte durchgeführt würden, um zu sehen, ob wohl der Parallelismus auch an ihrem Material zum Vorschein kommt. Meines Erachtens scheint obige Zusammenstellung bezüglich des Materials unserer Hauptstadt jene meine Ansicht zu bestätigen, daß *das Gros der Zosterfälle infektiösen Ursprunges sei und das Virus mit dem Virus des Varizellenvirus identisch ist.* Die gleiche Ansicht äußerte *A. Netter* in Paris auf Grund seiner biologischen Untersuchungen. Denn mit Recht sagt *Netter*[32]: „Die Varizellen bilden die Ursache nicht nur einer gewissen Gruppe der Zosterfälle, sondern eines sehr großen Teiles derselben, und es wären eingehende Untersuchungen notwendig, um feststellen zu können, in welchem Verhältnis die varizellogenen und die sonstigen Zosterfälle zueinander stehen und ob es nicht varizellogene Zosterfälle überhaupt gibt?"

Daß durch Zostererkrankungen in geschlossenen Instituten ganze Reihen von Varizelleninfektionen hervorgerufen werden können, ist uns sowohl durch die Angaben der Literatur wie durch persönliche Erfahrung wohlbekannt, so daß *Mayerhofer*[33]) (Wien) treffend sagt, daß *„gerade für die Abhaltung überflüssiger Infektionen von einem Kinderspitale ist die Kenntnis jener erwähnten Infektionsquelle nicht unwichtig"*. So erwähnt *Dumoutet*[34]) (1922), daß in dem alpinen Kinderhospiz zu Chavaniac *(preventorium Lafayette)*, das seit langer Zeit frei von Schafblattern war, von der Bevölkerung des Dorfes vollkommen isoliert ist und wohin seit 6 Wochen von außen kein Kind gelangt war, eines Tages ein aus 15 Kindern bestehender Transport aufgenommen wurde; einige Tage später trat bei dem einen neu angelangten Kind ein thoracaler Zoster auf; 20 Tage später erschienen bei einem seit 8 Monaten im Institut befindlichen Kind typische Varizellen, nach weiteren 3 Tagen zeigten sich noch bei 4 Kindern Varizelleneruptionen, und diese bilden dann den Ausgangspunkt einer Varizellenendemie. Aus der Lite-

---

[32]) Le zona varicelleux, son existence, sa fréquence. Paris Médicale 1924. 7. Juni.

[33]) Wiener med. Wschr. 1923. Nr. 24.

[34]) Archiv de Médecine des Enfants. Paris 1922.

ratur ist ein Fall bekannt, wo die Zostererkrankung eine ziemlich beträchtliche Zahl von Varizelleninfektionen zur Folge hatte (siehe Abb. 17).

Im Budapester Veres Pálné Mädcheninternat trat am 19. und am 22. Oktober 1926 *je 1* Zosterfall auf; auf diese folgten in *2* Serien insgesamt 7 Varizellenfälle. Diese Hausendemie ist auch insofern interessant, da bei dem einen Fall die Varizellen bei jenem Zögling auftraten, der vor 16 Tagen an Zoster erkrankt war (siehe Abb. 18).

Privatdozent Dr. *Julius Groß,* Direktor des Budapester *Bródy Adél* Kinderspitales teilt mir brieflich mit, daß in seiner

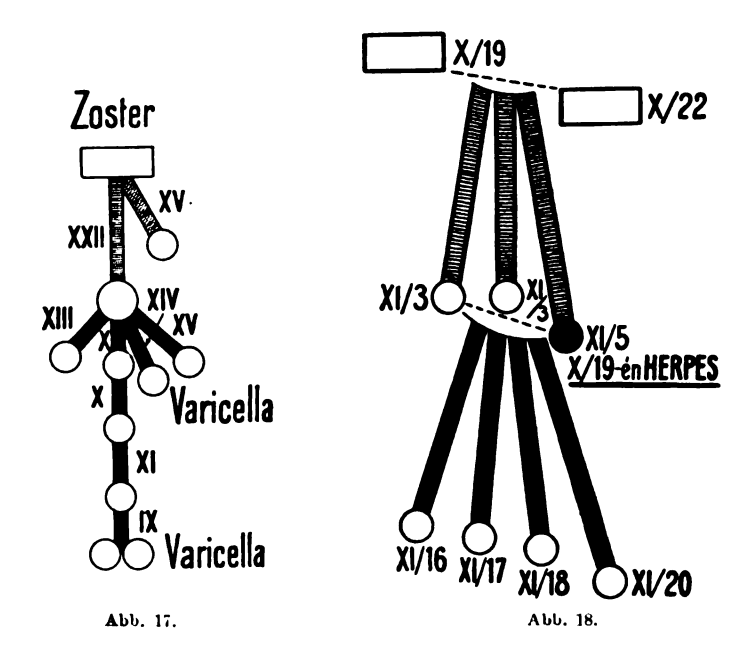


Abb. 17. Abb. 18.

Anstalt ein 10jähriges Mädchen an typischem interkostalen Zoster mit einigen zerstreuten Bläschen an den Extremitäten erkrankte; 2 Wochen später trat bei einer Pflegerin Zoster auf, und gleichzeitig erkrankte der Bettnachbar des Zoster-Kindes an Varizellen. Infolge dieser Erkrankungen entwickelten sich noch 34 Varizellenfälle, so daß er nahezu 3 Monate brauchte, bis die Varizellen-Hausinfektionen bekämpft werden konnten.

Schließlich sei aus meiner eigenen klinischen Praxis ein Fall erwähnt (siehe Abb. 19), wo ein kleiner Zoster-Patient eine Varizellenendemie hervorrief, indem auf der Krankenabteilung nach zwei Wochen explosionsartig fast zur gleichen Zeit 7 Er-

krankungen auftraten (siehe Abb. 20). *J. Heuberger*[35]) beschreibt im Badener Säuglingsheim eine 27 Erkrankungen aufweisende Hausepidemie, deren Quelle der Zoster einer stillenden Mutter war. Diese Zostererkrankung ist auch deshalb interessant, da bei diesem Fall 22 Tage nach der Zostereruption abortive Windpocken auftraten, und gleichzeitig erschienen bei ihrem Säugling typische Varizellen. Bei all diesen Fällen bildete der Zoster die primäre Erkrankung. Daß aber auch der umgekehrte Fall vorkommen kann, ist selbstverständlich; wir sehen ja, daß bei einer Minderzahl der Fälle die Windpocken den primären Prozeß bilden, und dann erst erscheint sekundär ein Zoster. Den ätiologischen Zusammenhang zwischen Zoster und Varizellen beweisen auf epidemiologischer Grundlage noch folgende Beobachtungen. *Détouillon* schreibt, daß er in Rochefort, einem kleinen Ort der Châtillonnais mit 200 Einwohnern, im Frühling 1924 eine Varizellenepidemie sah, bei welcher Gelegenheit *fast sämtliche Kinder* des Dorfes an

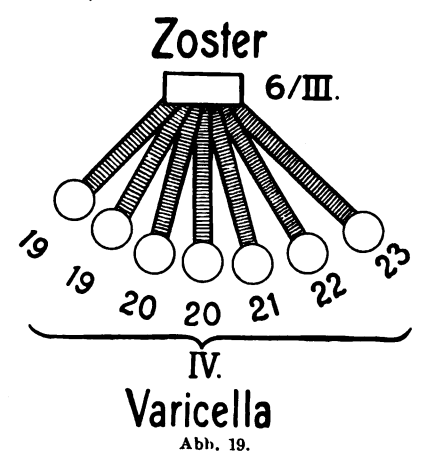


Abb. 19.

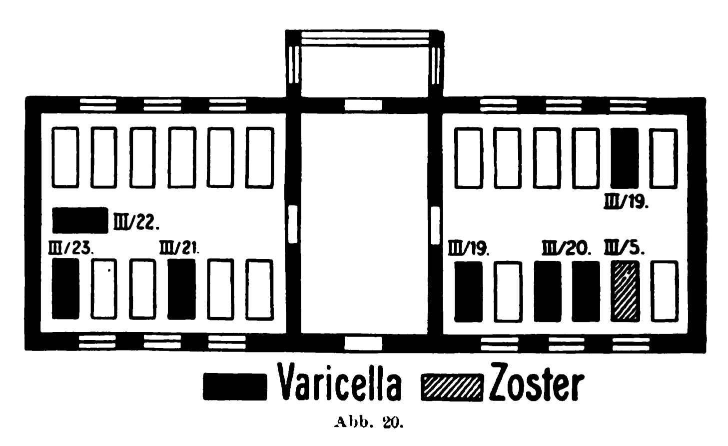


Abb. 20.

Windpocken erkrankten; gleichzeitig sah er bei *3* Erwachsenen Zoster, welche Erkrankung er schon seit Jahren dort *nicht* zu

---

[35]) Klinische Beobachtungen bei einer Varizellenepidemie. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 30. H. 5. 1925.

Gesicht bekommen hatte. *Netter* teilt mit, daß ihm Dr. *Mihaux* eine Windpockenendemie zur Kenntnis gebracht hatte, die in der Krippe zu Nanterre ausgebrochen war und während welcher außer den Varizellenfällen bei *3* Kindern Zoster auftrat. Ein Kollege aus der Provinz schrieb mir im Jahre 1925, daß in einer Klasse der dortigen Volksschule ein Teil der Kinder an Varizellen erkrankte; *gleichzeitig* trat bei der 24jährigen Lehrerin ein Zoster auf, und *10 Tage später* erkrankte das 10 Jahre alte Söhnchen der Lehrerin an typischen Varizellen.

IV. Der Zoster ex usu arsenici im Lichte der neueren Forschungen.

Den Zoster ex usu arsenici kennen wir seit 1868, als *G. Hutchinson*[36]) seinen ersten diesbezüglichen Artikel veröffentlichte; er konnte im Verlauf von 3 Jahren 8 solche Fälle beobachten, bei denen zwischen der Verabreichung von Arsen und dem Erscheinen des Zosters ein Zusammenhang anzunehmen war. 4 Monate später fügte er inklusive einer Beobachtung von *Lawrence* und *Woodmann* 7 neuere Fälle hinzu[37]). Seine Veröffentlichungen erweckten in erster Linie das Interesse seiner Konpatrioten; so äußert sich *Broadbent* in 1869 folgendermaßen[38]): „Die Zahl der Herpesfälle, die *Hutchinson* nach Arsenverabreichung sah, ist eine zu große, um sie auf eine bloße Koinzidenz zurückzuführen", und bald konnten *Dyce Duckworth, Finlayson* usw. ähnliche bestätigende Beobachtungen veröffentlichen. In der französischen Literatur waren es *Perroud* und *Coffin*, in der deutschen *Bettman, Juliusberger, Epstein, Geyer und Stein, in der dänischen Rash und Nielsen, die Hutchinsons* Standpunkt durch eigene Wahrnehmungen unterstützten. *Zeisler* sah in Chikago in der Zeit von 1889 bis 1902 11mal das Auftreten von Zoster während einer Arsenkur. Ich selbst schrieb über dieses Thema an Hand dreier Fälle in 1889[39]). Bei allen 3 Fällen trat der Zoster bei Choreakranken nach Verabreichung von Sol. Arsen. Fowleri auf. Alle 3 Kinder hatten eine relativ ziemlich große Menge Arsen erhalten, und der Zoster erschien erst längere Zeit nach Beginn der Arsenverabreichung, zur Zeit der wesentlichen Besserung der Choreasymptome.

Die Existenz des Arsenzosters hat auf Grund dieser Ver-

---

[36]) Medical Times and Gazette. 1868. II. Pag. 547.
[37]) Medical Times and Gazette. 1869. I. Pag. 33.
[38]) Medical Times and Gazette. 1869. January.
[39]) Orvosi Hetilap. 1889. Nr. 20. S. 522.

öffentlichungen in der Pathologie Wurzel gefaßt, und hierauf ist zurückzuführen, daß es gelang, eine mit Lähmungen einhergehende Epidemie auf Arsenvergiftung zurückzuführen (1900); diese Erkrankungen befielen auffallend viel bierkonsumierende Personen der Bevölkerung von Manchester. Die Fälle wurden anfangs als Alkoholvergiftung gedeutet; *Raynolds* hingegen, dem der bei diesen Kranken in großer Anzahl auftretende Zoster auffiel, argwohnte eine Arsenwirkung und ließ die verbreitetste Biermarke chemisch auf Arsen untersuchen, und tatsächlich konnte in der zur Bierbereitung benutzten Glykose bzw. in der zur Herstellung der letzteren verwendeten Schwefelsäure Arsen nachgewiesen werden.

Überblicken wir die in der Literatur veröffentlichten *Zoster ex usu arsenici*-Fälle, so sehen wir, daß bei der Mehrzahl der Fälle das Auftreten des Zosters erst nach andauernder Verabreichung des Arsens erfolgt. Bei meinem ersten Fall hatte das 9jährige Mädchen im Laufe von 30 Tagen 157 Tropfen Sol. Fowleri verbraucht, bei dem zweiten Fall das 10jährige Mädchen während 48 Tagen 250 Tropfen, bei meinem dritten Fall das 10jährige Mädchen im Laufe von 54 Tagen 320 Tropfen. Dies gilt aber keineswegs für sämtliche Fälle, denn schon *Hutchinson* fiel auf, daß bei dem einen oder anderen Fall die Arsendosis eine *sehr geringe* war, und der Zoster trat schon *nach sehr kurzer Zeit* (7 Tage) auf, es ist sogar auch ein Fall beschrieben worden, wo die ersten Symptome des Zosters schon 48 Stunden nach Beginn der Arsenverabreichung konstatierbar waren.

Dieser Umstand veranlaßte *A. Netter* in Paris (1924 bis 1925) bei 9 Fällen von Arsen-Zoster, die er in dieser Zeit nach intravenöser Neosalvarsanverabreichung zu Gesicht bekam, gemeinsam mit *Achille Urbain* die *Bordet-Gengou*sche Komplementbindungsreaktion zu untersuchen, um zu sehen, ob bei den in Frage stehenden Fällen Varizellen-Antikörper im Blut nachweisbar sind. *Diese Untersuchungen gaben zu seinem Erstaunen bei allen 9 Fällen ein positives Resultat.* Besonders zu bemerken ist, daß bei dem einen Fall nebst dem Zoster auch typische Windpocken zu sehen waren. Hier sei ferner erwähnt, daß bei dem Falle von *Parkes Weber* (1918), wo der Zoster nach Arsazétine auftrat, bei einem im selben Krankensaal befindlichen Kind nach einigen Tagen Varizellen erschienen.

Die Zahl der mit den Varizellen im Zusammenhang stehenden Zosterfälle vermehrt nun *Netter* im Jahre 1925 noch dadurch, daß er auch die *Hutchinson*schen *Zoster ex usu arsenici*-

Fälle in die *Zoster varicellosus*-Gruppe einreiht, und er schreibt mit Überzeugung in den letzten Zeilen seiner Arbeit: „Ich hoffe, auf diese Weise bewiesen zu haben, daß die zuerst von *Bókay* aufgestellte Behauptung auf eine viel größere Zahl der Fälle verallgemeinbar ist, als wie dies der ungarische Forscher sich vorgestellt hatte."

Wie erklärt nun *Netter* die Rolle des Arsens bei diesen Fällen? Denn daß das Arsen eine Rolle spielt, gibt er selbst zu. Wir wissen, daß das Arsen hauptsächlich gegenüber der Haut und dem Nervensystem eine Affinität besitzt, d. h. ein dermotropes und ein neurotropes Gift ist. *Netter* meint, daß das Arsen das im Organismus befindliche abgeschwächte Varizellengift aktiviert *(action déchaînante)*. Das Varizellenvirus verliert nämlich bekanntlich im Organismus ziemlich rasch die Fähigkeit, eine Varizelleneruption hervorrufen zu können; doch nimmt *Netter* an, daß das derartig modifizierte Virus noch immer imstande ist, einen Zoster hervorzurufen, d. h. das Arsen würde auf das modifizierte Varizellenvirus solchen Einfluß ausüben wie z. B. das Neosalvarsan auf die Malariaplasmodien.

Seiner Ansicht nach besitzt nicht nur das Arsen, sondern auch das *Quecksilbersalizylat* und besonders das *Wismut* eine ähnliche Wirkung. So konnten *Netter* und *Urbain* im Blute dreier Personen Varizellenantikörper nachweisen, bei denen der Zoster während einer Wismutbehandlung auftrat, ferner bei zwei Personen, bei denen die Zostereruption nach Injektionen grauen Öles *(d'huile grise)* erschien. Es handelte sich um luetische Personen, und das Wismut usw. wurde als Antiluetikum verabreicht.

V. *Serologische, experimentelle und immunbiologische Beweise.*

Die bisher angeführten Argumente wurden durch die Beobachtung am Krankenbette, also durch die „*Observation pure*" gewonnen, und durch dieselben erscheint meines Erachtens die Existenz des Zoster varicellosus schon an und für sich als vollkommen erwiesen, wie dies auch *B. Lipschütz* in seinem Referat zu Düsseldorf in 1926 sagte: „*Auf Grund dieses bisher vorliegenden sehr reichlichen Beobachtungsmateriales kann, von rein klinischen Gesichtspunkten betrachtet, ein Zweifel an der Richtigkeit der Bókayschen Beobachtung kaum mehr möglich sein.*" Betrachten wir nun die Ergebnisse der *serologischen* und *immunbiologischen* Untersuchungen.

Aus den Untersuchungen von *Kolmer, Dold* und *Langer* geht

hervor, daß aus Varizellenkrusten hergestellte (wässerige oder alkoholische) Extrakte mit Seren von Varizellenrekonvaleszenten Komplement binden. Alle drei Autoren betonen die Spezifität der Reaktion; die entsprechenden Antikörper vermindern sich erheblich etwa in der 6. Woche nach Beginn der Krankheit und verschwinden dann auch bald vollkommen. *Magda Frei*[40]) wies als erste auf Grund dieser Beobachtungen darauf hin (1920), daß die Komplementbindungsreaktion geeignet wäre, den ätiologischen Zusammenhang einzelner Zosterfälle mit den Varizellen zu beweisen. *Cornelia de Lange* aus Amsterdam[41]) konnte in 1923 bereits über ein positives Ergebnis berichten, denn sie konnte feststellen, daß das am 25. Krankheitstage entnommene Serum eines Zosterkranken, der eine Reihe von Varizellenfällen hervorgerufen hatte, mit wässerigem Varizellenantigen starke Hemmung gab; ebenso reagierte das betreffende Antigen mit Varizellenserum, während bei Kontrollfällen die Reaktion negativ ausfiel.

Meine eigenen Untersuchungen beziehen sich bloß auf einige wenige Fälle; ein näheres Eingehen auf dieselben halte ich für überflüssig, denn *Arnold Netter* und *Achille Urbain* gebührt das Verdienst, durch ihre Kollaboration auch dieses Detail der Zoster-Varizellenfrage *entsprechend* geklärt zu haben. Die ersten, mit dem *Bordet-Gengou*schen Verfahren erzielten Resultate publizierten *Netter* und *Urbain* in 1924 in der Pariser *Société de Biologie*; ihre Veröffentlichung aus dem Jahre 1926[42]) ist bereits auf die Untersuchung von 100 Zoster- und 24 Varizellenseren basiert. Bei der großen Mehrzahl der Fälle war ausgesprochene Komplementbindung gegenüber Varizellen- bzw. Zosterkrusten nachweisbar. Unter 100 Zosterseren reagierten 93, unter 24 Varizellenseren 91,7 % positiv. Wie die Autoren sich ausdrücken: „eine noch vollkommenere Übereinstimmung ist gar nicht denkbar."

Ihrer Ansicht nach hätte bei jenen Personen, bei denen das Serum nur einmal untersucht wurde und die Reaktion negativ war, eine spätere Untersuchung ein positives Resultat gegeben; denn bei zwei anderen Personen fiel die Reaktion am 4. bzw. 5. Krankheitstag negativ, am 11. Tag hingegen stark positiv aus.

---

[40]) Über die Beziehungen zwischen Herpes zoster und Varicella. Jahrb. f. Kinderh. 1920.

[41]) Nederland Tydschrift voor Geneeskunde. 21. Okt. 1923. Klin. Wschr. 2. Jahrg. Nr. 19.

[42]) Compt rend. des séances de la Soc. de Biologie. (1926. Jan. 18.)



Die Intensität der Reaktion erreichte verschiedene Grade. Sehr stark positiv war sie in 20 Fällen (in mehr als 4 Röhrchen keine Hämolyse), positiv in 35 Fällen (3—4 Röhrchen ohne Hämolyse), schwach positiv in 38 Fällen (2 Röhrchen ohne Hämolyse). In den ersten Tagen des Zosters bzw. der Varizellen ist der Antikörpergehalt des Serums ein minimaler. Das *Maximum* der Antikörper fanden sie in der *zweiten Krankheitswoche*. Die Antikörper waren im Blut noch lange Zeit nachweisbar, so nach 18 Monaten, 1 Jahr, 11, 9, 8, 6, 5 und 3 Monaten.

Im Laufe ihrer Untersuchungen verglichen sie mehrfach die aus Zoster- bzw. Varizellenkrusten hergestellten Antigene, die Resultate waren in qualitativer Hinsicht identische, in quantitativer Hinsicht sehr ähnliche (*„extrémement sémblables"*). Nur Varizellenantigen wurde an 53 Zosterseren und 12 Varizellenseren, Zosterantigen allein an 25 Zosterseren und 2 Varizellenseren geprüft. Auf Grund ihrer Untersuchungen stellten sie fest, daß *das Antigen und der Antikörper sich bei Zoster und bei den Varizellen in völlig identischer Weise verhält.* Daß *Netter* und *Urbain* auch bei Zosterfällen, die im Anschluß an Arsen- (Salvarsan-), Wismut- und Quecksilberinjektionen *(huile grise)* auftraten, die Anwesenheit von Varizellenantikörpern feststellen konnten, haben wir bereits erwähnt.

All diese Untersuchungsergebnisse besitzen auch praktische Bedeutung; denn sie ermöglichen uns die varizellogene Genese des einzelnen Zosterfalles klären zu können.

Daß bei den Fällen des sogenannten Zoster infectiosus das Überstehen des Zosters gegenüber Varizellen *schützt*, geht aus den Impfungen von *Kundratitz* mit Zosterblaseninhalt hervor (Wien 1923)[43]. *Kundratitz* impfte den Inhalt des sogenannten infektiösen Zosters dreimal kutan, einmal intrakutan. Bei den *kutan* geimpften Fällen entstanden nach 11 Tagen in der Umgebung der Impfstelle kleine Bläschen, die nach 2—3 Tagen eintrockneten, bei dem *intrakutan* geimpften Fall war nach 4 Tagen Rötung und Infiltration feststellbar. Diese persistierte mehrere Tage lang, um dann zu verschwinden. Die Kinder wurden mehrere Tage lang zwischen Varizellenkranken gehalten, ja sogar *mit denselben in gemeinsame Betten gelegt;* trotzdem erkrankten die kutan geimpften *nicht*, sondern nur der intrakutan geimpfte Fall.

Kundratitz trug diese experimentellen Erfahrungen in der

[43]) Mitteil. d. Gesell. f. inn. Med. u. Kinderh. Wien 1922. Nr. 3.



Wiener Gesellschaft für Innere Medizin und Kinderheilkunde am 23. November 1922 vor. Prof. *Leiner*, an dessen Material *Kundratitz* seine Versuche vornehmen konnte, ergänzte diese Beobachtungen, indem er, an den Vortrag von *Kundratitz* anknüpfend, erwähnte, daß er gleichzeitig *Zoster-überstandene Kranke, die aber Varizellen noch nicht durchgemacht hatten, ebenfalls zwischen die Varizellenkranken legte, und auch bei diesen blieb eine Erkrankung an Varizellen aus.*

In 1925 referierten *K. Kundratitz* und *B. Lipschütz* über 10 neuere Zosterfälle in der Sitzung der *Wiener Gesellschaft für Innere Medizin und Kinderheilkunde* vom 19. Februar. Diesmal gelang bei 5 Fällen die Überimpfung. Bis zum Auftreten der Impfreaktion vergingen 9—12 bzw. 15 Tage. Dreimal erschien im Anschluß an die Impfung eine allgemeine varizellöse Eruption, und auch *auf der Mundschleimhaut* waren Bläschen zu sehen. Zweimal ergab auch die *zweite Passage ein erfolgreiches Resultat.* Kinder, die Varizellen bereits überstanden hatten, erwiesen sich gegenüber den Zosterimpfungen als refraktär. Kinder, die auf die Zoster-Inokulation positiv reagiert hatten, reagierten nicht auf die Einimpfung von Varizellenbläscheninhalt und wurden durch Varizellenkranke nicht infiziert. Gelegentlich einer Hausinfektion mit Varizellen wurden in Analogie zur *Degkwitz*schen Masernschutzimpfung sämtliche noch nicht infizierte Kinder mit Zosterrekonvaleszentenserum geimpft, und die Kinder blieben von der Infektion verschont.

Lipschütz führte zwecks Klärung der Ätiologie des Zosters im Jahre 1920 systematische Untersuchungen aus und konnte vermittels des Verfahrens von *Guarnieri* in den Varizellenbläschen die sogenannten Zosterkörperchen nachweisen. Im Gegensatz zu *Grüter, Kaupa, Baum* und *Sallmann* gelang ihm ferner, wenn auch nur in einem kleinen Teil der Fälle, auf der Kaninchen-Kornea Keratitis zu erzeugen, wobei in den erkrankten Hornhautpartien die Zosterkörperchen in großer Anzahl nachweisbar waren, so daß *Lipschütz* in 1926 folgendes schreibt: „In heuristischer Hinsicht hatten aber diese Untersuchungen zum ersten Male den Nachweis erbracht, daß die bis dahin bloß vermutete Infektiosität des Zosters zu Recht besteht, und die Annahme, daß das Virus in der krankhaft veränderten Haut enthalten ist, als richtig bewiesen."

Als er später gemeinsam mit *Kundratitz* bei Säuglingen und Kleinkindern die Überimpfungen mit Erfolg ausführte, konnte er in den Bläschen, die vollkommen Varizellenbläschen ent-

sprachen, sogar in einzelnen Fällen an der Mundschleimhaut sichtbar waren, die Anwesenheit der Zosterkörperchen wiederholt konstatieren; diese Zosterkörperchen bilden seiner Ansicht nach eine Analogie zu den bei Varizellen beschriebenen *Tyzzer*schen „Kerneinschlüssen". Bemerkt sei, daß *Ch. E. Simon* und *J. M. Scott* an der mit Varizelleninhalt beimpften Kaninchenhornhaut die *Lipschütz*schen Einschüsse nicht nachweisen konnten, und sie fassen dies als ein gegen die Identität des Erregers der Varizellen sprechendes Argument auf; doch bemerken sie selbst, daß es auch *Lipschütz* nur selten gelang, durch Verimpfung von Zosterbläschen auf die Kaninchenhornhaut diese Einschüsse aufzufinden.

VI. Die Gegenargumente der Dualisten.

Die *Dualisten* halten die in der Literatur beschriebenen klinischen Tatsachen für *zufällige Koinzidenz*, respektieren nicht die große Anzahl gleichsinniger Publikationen und bewerten nicht die verschiedenen Relationen, unter denen Windpocken und Gürtelrose zueinander in Beziehung treten. Würden sie diese Umstände *entsprechend* in Erwägung ziehen, so *müßten sie anerkennen*, daß wir *Unizisten* durch unsere klinischen Daten schon längst der Forderung *Combys*, des Hauptvertreters der Dualisten, entsprochen haben, daß nämlich: *„Faites nous de la varicelle avec du zona, ou du zona avec la varicelle et nous croirons"*.

Die Gegenargumente der Dualisten gelangen übrigens in folgenden zwei Fragen zum Ausdruck:

Warum ist die Kontagiosität der Varizellen eine so große, diejenige des Zosters hingegen eine so geringe, wenn beide durch denselben Erreger hervorgerufen werden, und wie läßt sich die verschiedenartige Affinität des Virus beim Zoster und bei den Varizellen erklären?

Der Zoster bildet eine Erkrankung der Erwachsenen; wurde der Erwachsene durch eine vorausgehende Varizellenaffektion nicht immunisiert, so müßten mit gleicher Häufigkeit bei Erwachsenen Zoster und Varizellen vorkommen; gegenüber Varizellen immune Erwachsene wären aber auch gegenüber Zoster immun, und die Anzahl der Zosterfälle könnte nicht mit dem Alter zunehmen (Comby, Mlle Condat).

Diese Gegenargumente scheinen zwei klinische Veröffentlichungen aus der Feder von *Cantor* und von *Z. Barabás* zu



unterstützen, mit denen ich mich bereits in meiner Veröffentlichung aus dem Jahre 1924 kritisch befaßt habe.

S. J. Cantor erwähnt im *„British med. Journal"* (1921), daß die *Weihnachtsinsel (Christmas Island, Straits Settlements)* in den letzten 20 Jahren vollkommen varizellenfrei war, während Zosterfälle in diesem Zeitraum ziemlich häufig vorkamen; nach seiner Ansicht wäre dies ein die Richtigkeit meiner Folgerung in Frage stellendes Argument. Nachdem ich die varizellogene Ätiologie nur auf einen, wenn auch beträchtlichen Teil aller Zosterfälle infektiösen Ursprunges bezog, verliert der Einwand *Cantors* viel an Bedeutung und kann kein entscheidendes Argument bei der Beurteilung der Frage bilden.

Z. Barabás wirft *im Jahrbuch für Kinderheilkunde 1923* die Frage auf, *ob durch das Überstehen eines Zosters Immunität gegenüber Varizellen erworben werden kann und umgekehrt.* Er beschreibt zwei Beobachtungen; bei einem 2jährigen Kinde sah er 8 Monate nach der Varizellenerkrankung eine Zostereruption, bei dem anderen Fall (1½ Jahre alt) folgten die Varizellen 9 Monate nach einem Zoster. Er zitiert ferner einen meiner in 1918 veröffentlichten Fälle, wo das 6 Jahre alte, an Zoster erkrankte Kind, das bei zwei anderen Kindern nach 15 bzw. 16 Tagen Varizellen verursachte, laut den Angaben der Mutter vor 3 Jahren Varizellen bereits überstanden hatte.

Nachdem *Barabás* seine Fälle während beider Erkrankungen selbst beobachtet hatte, kann die Richtigkeit seiner Angaben nicht bezweifelt werden; doch können dieselben nicht als Gegenargumente verwendet werden, denn ich beziehe ja, wie oben bereits erwähnt, die varizellogene Ätiologie nicht ausnahmslos auf sämtliche Zosterfälle; andererseits wurde bei meinem Fall das Überstehen der Varizellen nur durch die *nicht ganz zuverlässige Angabe* der Mutter behauptet.

Daß die beiden Fälle von *Barabás* auch eine andere Deutung zulassen, geht aus den folgenden Zeilen des hervorragenden französischen Dermatologen *Darier* hervor: „Daß wir derartige varizellogene Zosterfälle nicht häufiger antreffen, findet seine Erklärung darin, daß in der Jugend durch das Überstehen der Varizellen eine Immunität erworben wird. Die Dauer dieser Immunität ist eine verschiedene, manchmal eine recht kurze; dies erklärt das Auftreten beider Krankheiten bei ein und demselben Individuum im Abstand von einigen Jahren."

Nehmen wir an, daß, wie dies auch die zahlreichen klinischen Daten bestätigen (siehe den Abschnitt II), der gemein-

same Infektionsstoff im Kindesalter in erster Linie Varizellen, bei Erwachsenen dagegen Zoster hervorruft, so geben die zitierten Zeilen schon ungefähr eine hinlängliche Antwort auf die beiden Fragen der Dualisten.

In noch klarerer Weise erscheinen die Zweifel der Dualisten durch die Ausführungen *Vaglios* entkräftet[44]). Ausgehend aus den experimentellen Untersuchungen von *Levaditi* und *Nicolau*, wonach das Vakzinevirus sowie sonstige in erster Linie ektodermotrope Vira in das Ektoderm eingeimpft, in der Regel nicht nur dieses Gewebe, sondern den Gesamtorganismus immunisieren, ausnahmsweise aber dieses Übergreifen der Immunität auf die übrigen sensiblen Gewebe ausbleibt, so daß nur eine partielle Immunität der zuerst erkrankten Haut zurückbleibt, stellt sich *Vaglio* die Verhältnisse bei Zoster und bei den Varizellen folgendermaßen vor: Das Varizellenvirus ist in erster Linie dermotrop, in zweiter Linie neurotrop, die Krankheit spielt sich daher in der Regel in der Haut in der Form der Varizellen ab; diese Erkrankung verleiht meistens eine komplette Immunität des gesamten Organismus; in manchen Fällen wird aber nur die Haut immun; wird ein solches, partiell immunes Individuum einem neuerlichen Infekt ausgesetzt, so kommt es naturgemäß zu einem ausschließlich auf das Nervensystem beschränkten Krankheitsbild, d. h. einem Zoster. Eine derartige partielle Immunität der Haut dürfte unseres Erachtens auch dann eintreten, wenn mit der Zeit die ursprünglich komplette Immunität sich spontan abschwächt bzw. wenn durch Arsen-, Wismut- usw. Medikation der Organismus eine gewisse Schädigung erleidet. Fällt in die Zeit dieser Abschwächung dieser Arsen- usw. Schädigung ein Kontakt mit Varizellenkranken, so entsteht ein Zoster, der eben trotz der Arsenverabreichung eigentlich doch ein Zoster varicellosus ist. Im Sinne der *Vaglio*schen Auffassung ist leicht verständlich, daß an Zoster hauptsächlich Erwachsene erkranken, da Personen, die überhaupt noch nie mit dem Varizellenvirus in Kontakt gestanden waren, d. h. Kinder, vollkommen empfänglich sind und demgemäß an Varizellen erkranken, nachdem ferner die Zahl jener Personen, die sich im Zustand der partiellen Immunität befinden, eine geringe ist, so erklärt sich von selbst, daß der Zoster viel seltener auftritt als die Varizellen und daß der Zoster bei anderen Individuen meist wieder Varizellen und nicht weitere

[44]) La Pediatria. 1924. Nr. 11.

Zosterfälle hervorruft. Der Ursprung des ersten Zosterfalles bleibt oft ungeklärt; doch ist dies sehr oft auch bezüglich der ersten Varizellenerkrankung der Fall.

Der Umstand, daß *Lauda* und *Silberstein* die serologischen Befunde von *Netter* und *Urbain* nicht zu bestätigen vermochten, kann vielleicht auf technische Fehler zurückgeführt werden. *Netter* und *Urbain* arbeiteten nach der Methode von *Calmette* und *Massol*.

Daß *Sicard* und *Paraf*[45]) ohne Erfolg Zosterrekonvaleszentenserum prophylaktisch subkutan einspritzten — die der Infektion ausgesetzten Kinder erkrankten nach 14 Tagen an Varizellen — erlaubt den Dualisten (*Comby* usw.) noch nicht, hieraus weitergehende Schlüsse zu ziehen; denn einerseits verbietet dies die geringe Zahl der Versuche, andererseits ist die Wirksamkeit der Serumprophylaxe bei Varizellen überhaupt noch nicht hinlänglich klargestellt.

Bekanntlich gelang im Gegensatz zu *Kundratitz* auch *Stöhr* und *Lauda* nicht, durch Zosterserum passiv zu immunisieren.

Lauda und *Stöhr* bezweifeln übrigens in ihrer in 1926 erschienenen Arbeit: *„Zur Frage des varizellösen Zosters" (Bókay)*, keineswegs die Existenz des Zoster varicellosus; doch wie sie schreiben: „Die Versuche sprechen gegen die durchgängige Varizellennatur der Zoster".

Wir glauben, daß die wirklich *imposante Zahl rigoroser klinischer Beobachtungen, die klinischen Relationen zwischen Zoster und Varizellen, das gleiche biologische Verhalten usw. so gewichtige Argumente in der Hand der Unizisten bilden, daß diesen gegenüber die Gegenargumente der Dualisten kaum eine Bedeutung besitzen.*

Die *Identität der Ätiologie* des Zosters und der Varizellen bildet heute bereits eine *allgemeine medizinische Erkenntnis*, so daß unsere Aufgabe nur in einem *weiteren Ausbau* der Lehre bestehen kann.

Literaturverzeichnis.

Bókay, J., Orvosi Archivum. 1892. — *Derselbe*, Wien. kl. Wschr. 30. Sept. 1909. — *Derselbe*, Jahrb. f. Kinderh. 1919. — *Derselbe*, Orvosi Hetilap. 1924. Jahrb. f. Kinderh. 1924. Festschrift *Feer*. — *Heim, P.*, Orvosi Hetilap. Berl. kl. Wschr. 1912. — *Le Feuvre*, Guy's Hosp. med. Gaz. 1913. — *Derselbe*, A plea for the recognition of the commun origin for shingless and chicken pox.

[45]) Serum zonateux et varicelle. Société médicale des Hôpitaux de Paris. 27. Feb. 1925.

The Brit. Journ. of Derm. Vol. XXIX. 1917. — *E. Feer,* Schweiz. med. Wschr. 1920. Nr. 3. — *Arnold Netter,* Origine commune de la varicelle et d'un certain nombre de zonas. Acad. de Méd. 29. VI. 1920. — *Derselbe,* Zona et varicelle. Acad. d. Méd. 16. V. 1922. — *Derselbe,* Nouveaux exemples de cas de varicelle succédant à un cas de zona. Varicelle generalisée chez un sujet atteint de zona. Soc. méd. des Hôp. 16. VI. 1922. — *Derselbe,* Varicelle et zona. Soc. méd. des Hôp. 23. VI. 1922. — *Derselbe,* Neuf observations nouvelles établissant la nature varicelleuse d'un certain nombre de zonas. Soc. de Pédiatrie. 21. XI. 1922. — *A. Netter* et *Mozer,* Nouveaux exemples de la relation entre la varicelle et le zona. Soc. de Pédiatrie. 19. XII. 1922. — *A. Netter* et *Vallat,* Un nouveau cas de varícelle chez un sujet atteint de zona. Soc. méd. des Hôp. 16. VI. 1923. — *A. Netter* et *Achille Urbain* et *Robert Weissmann-Netter,* Antigèns et anticorps dans le zona. Soc. de Biol. 19. I. 1924. — *A. Netter* et *A. Urbain,* Zonas varicelleux. Anticorps varicelleux dans le sérum de sujets atteints de zona. Anticorps zostériens et anticorps varicelleux dans le sérum de sujets atteints de varicelle. Soc. de Biol. 26. I. 1924. — *Dieselben,* Nouvelles recherches sur la déviation du complément dans le zona. L'antigèn du zona n'exerce aucune action sur le sérum des sujets atteints d'herpès. Soc. de Biol. 23. II. 1924. — *Dieselben,* Réaction de fixation dans un zona arsenicale et dans deux zona après injection de bismuth. Pathogènie. Soc. de Biol. 12. IV. 1924. — *A. Netter,* Le zona varicelleux. Bull. de l'Acad. de Méd. 1924. Nr. 17. — *Derselbe,* Paris méd. 1924. VI. — *Derselbe,* Soc. méd. des Hôp. 6. II. 1925. — *Derselbe,* Sérum zonateux et varicelle. Soc. méd. des Hôp. 6. III. 1925. — *Derselbe,* Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris Séance du 25. IX. 1925. Nr. 7. — *Henri Netter,* Identité d'origine entre un certain nombre de zonas et la varicelle. Thèse de Paris. 1921. — *Girard,* La réaction de déviation du complément de Bordet et Gengou dans la varicelle. Thèse de Paris. 1918. — *Kolmer,* Complementfixation in Varicella. Journ. of Immunology. 1. II. 1916. — *Dold,* Komplementbindung bei Varicellen. D. med. Wschr. 16. XI. 1916. — *Langer,* Bindungsreaktion bei Varizellen. Ztschr. f. Kinderkrankh. 21. X. 1919. — *Magda Frei,* Über die Beziehungen zwischen Herpes zoster und Varicella. Jahrb. f. Kinderkrankh. 1920. — *Cornelia de Lange,* Nederl. Tydschrift voor Geneesk. 21. IV. 1923. Kl. Wschr. 2. Nr. 19. — *Kundratitz, J.,* Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde. Wien 1922. Nr. 3. — *Amsler, J.,* Zona et varicella. Monde méd. 51. IV. 1922. — *Rateau, J.,* Soc. méd. des Hôp. 6. VII. 1922. — *A. Cayrel,* Soc. méd. des Hôp. 23. XI. 1922. — *Hallez, G. L.,* Zona et varicelle. Gaz. des Hôp. 6. VI. 1922. — *Pignot, J.,* et *H. Durand,* Varicelle et Zona. Soc. méd. des Hôp. 6. VII. 1922. — *L. Cornet* et *L. Depierris,* Gaz. hebd. des sci. méd. de Bordeaux. 27. VIII. 1922. — *G. Marinesco,* Acad. d. Méd. 12. XII. 1922. — *Grovier* et *Longeron,* Zona et varicelle. Lyon médical. 25. VII. 1922. — *Dumoutet,* À propos des rapports du zona et de la varicelle. Arch. médic. des enfants. II. 1922. — *Comby,* Note sur la zona chez les enfants. Soc. méd. des Hôp. 6. VII. 1922. — *Lipschütz,* Mitteil. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. Wien 1922. Nr. 3. — *Guszman, J.,* Orvosi Hetilap. 1923. 42 sz. — Mlle *Condat,* Arch. de méd. des enfants. II. 1923. — *J. Baier* et *Ch. Kentzler,* Soc. méd. des Hôp. 9. XI. 1923. — *Boisserie-Lacroix,* Gaz. hebdom. des sci. méd. de Bordeaux. 11. XI. 1923. — *Barabás, Z.,* Jahrb. f. Kinderh. 1923. — *Mayerhofer,* Wien. med. Wschr. 1923. Nr. 24. — *Jeanselme* et *Marcel Bloch,* Soc. méd. des Hôp. 26. I. 1923. — *Ch. E. Simon* and *T. M. Scott,* The Amer.

Journn. of Hyg. Vol. IV. Nr. 6. XI. 1924. — *Vaglio*, La Pediatria. 1927. Nr. 11. — *Heuberger, J.*, Klin. Beobachtungen bei einer Varizellenepidemie. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 30. H. 5. 1925. — *Saulgeot*, Zona et varicelle. Thèse de Lyon. 1925. — *Kundratitz* und *Lipschütz*, D. Gesellschaft f. inn. Med. u. Kinderh. in Wien. Febr. 1925. — *Aviragnet, Julien Huber* et *Dayras*, Soc. méd. des Hôp. 6. II. 1925. — *Sicard* et *Paraf*, Sérum zonateux et varicelle. Soc. méd. des Hôp. 27. II. 1925. — *Cozzolino, O.*, Ancora a proposito di unicismo o dualismo etiologico fra herpes zoster e varizella. La pediatria. VIII. 1926. — *Lipschütz*, Herpes zoster und Varizellen und ihre Beziehungen zueinander. 89. Naturforscher-Versamml. Düsseldorf 1926. — *Lauda-Stöhr*, Zur Frage des varizellösen Zoster *(Bókay)*. Mtsschr. f. Kinderh. 1926. — *Scheer*, Psychiatr. or neurol. bladen. Nr. 2. 1926. — *Hoffman*, D. med. Wschr. Nr. 21. S. 864. 1926. — *Willcox-Rollesten*, Vestern fever hosp. London 1926. — *Rothfeld*, Polska gazeta lekadera. Nr. 1. 1927.

II.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Berlin.)

Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen des Säuglings.

Elfte Mitteilung.

Das Säurebasengleichgewicht bei der experimentellen Exsikkose.

Von

Prof. E. SCHIFF, Dr. W. BAYER und Dr. M. FUKUYAMA (Japan).

Daß bei der Toxikose des Säuglings eine Azidose vorliegt, hat *Czerny*[1]) bereits 1897 erkannt. Er hat für die sogenannte große Atmung bei der Toxikose die Azidose verantwortlich gemacht Das Azidoseproblem hat seither die Pädiater immer wieder beschäftigt. Es wurde entsprechend dem jeweiligen Stande der Forschung mit verschiedener Methodik bearbeitet. Kurz zusammenfassend ergaben diese Untersuchungen, daß bei der Toxikose die Alkalireserve des Blutes herabgesetzt ist[2]), daß die O_2-Dissoziationskurve den azidotischen Typus aufweist[3]), ferner daß die [H′] im Blute wie auch im Liquor und Urin nach der sauren Seite verschoben ist[4]). Die Azidoselehre konnte somit auch mit der modernsten Methodik bestätigt werden

Mit der Feststellung, daß bei der Toxikose der Stoffwechsel eine azidotische Richtung aufweist, ist aber das Problem noch nicht erschöpft. Fraglich ist nämlich, *welcher krankhafte Vorgang bei der Toxikose die Azidose einleitet, und durch welche Säuren die Azidose bedingt ist.*

Die Beantwortung beider Fragen ist bereits verschiedentlich versucht worden. Was die erste Frage betrifft, so wurden

---

1) Jahrb. f. Kinderh. 1897. *45*. 271.

2) *H. Schwarz* und *Kohn*, Am. j. dis. child. 1921. *21*. 465. — *Schoss-Stetson*, Am. j. dis. child. 1917. *13*. — *Ederer-Kramar*, Jahrb. f. Kinderh. 1923. *101*.

3) *Ylppö*, Ztschr. f. Kinderh. 1916. *14*. — *Howland-Marriott*, Am. j. dis. child. 1916. *11*.

4) *Ylppö*, Ztschr. f. Kinderh. 1916. *14*.

im wesentlichen drei Momente in den Vordergrund gestellt: 1. die durch Darmbakterien bewirkte enterale Säurebildung, 2. die durch die Stoffwechselstörung herbeigeführte Oxydationshemmung, 3. die Alkaliverluste durch den Darm, die das Kind infolge der heftigen Durchfälle erleidet[1]). So würde also die Azidose zustande kommen:

a) durch Anhäufung und mangelhafte Verbrennung der in vermehrten Mengen gebildeten Säuren — *absolute Azidose* — und

b) durch die Alkaliverluste — *relative Azidose oder Alkalopenie*. Bei diesen Vorstellungen muß schließlich noch mit einem Circulus vitiosus gerechnet werden. *Säurezufuhr führt nämlich zu einer vermehrten Alkaliausscheidung [Limbeck, A. Keller[2])], wodurch die relative Azidose natürlich noch schärfer wird hervortreten müssen.* Die Azidoseentstehung durch vermehrte enterale Säurebildung und Alkaliverluste durch den Darm bei der Toxikose wird von *Czerny* und seiner Schule vertreten. Amerikanische Forscher haben gegen diese Vorstellungen Einwände gemacht. *Holt*[3]) und Mitarbeiter haben zwar die Alkaliverluste durch den Darm, die das an Durchfällen erkrankte Kind erleidet [*Steinitz, L. F. Meyer*[4])], bestätigen können, wiesen aber darauf hin, daß im dyspeptischen Stuhl nicht allein die Basen, sondern auch die sauren Bestandteile vermehrt ausgeschieden werden. So lehnen *Holt senior*, ebenso wie *Howland, Marriott*[5]), die die Angaben von *Holt* bestätigt haben, die Theorie der relativen Azidose ab. Rechnet man aber die Tabellen von *Holt, Courtnay* und *Fales* in Säure- und Basenäquivalente um, wie das *Freudenberg*[6]) getan hat, so ergibt sich folgendes:

	Stuhl	
	normal	dünn
Säurevalenzen	27,2	32,8
Basische Valenzen	47,3	69,3
Basenüberschuß in Milliäquivalent.	+20,1	+36,5

Es besteht also durchaus zu Recht, daß im dyspeptischen Stuhl, wie dies auch von *Jundell*[7]) beobachtet wurde, nicht nur

---

1) *Czerny-Keller*, Des Kindes Ernährung. 2. Aufl. *2*. Erste Hälfte 1925. 152, 153.

2) Ebenda. 1. Aufl. 1917. S. 526.

3) Am. j. dis. child. 1915. *9*.

4) Jahrb. f. Kinderh. 1904. *59*; ebenda. 1910. *71*. 389.

5) Am. j. 1916. *11*.

6) Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderh. 1925. *28*. 580.

7) Ztschr. f. Kinderh. *8*. 1913. 235.

die basischen, sondern auch die sauren Valenzen vermehrt zur Ausscheidung gelangen. Die Analysenwerte der amerikanischen Forscher widerlegen aber den Basenverlust im Darm beim Durchfall nicht, sondern beweisen ihn direkt, wie dies von *Freudenberg* mit Recht betont wird. Wir müssen also an der Lehre, daß bei anhaltenden heftigen Durchfällen der Organismus Basenverluste erleidet, auch weiterhin festhalten.

Amerikanische Forscher [*Howland*[1]), *Marriott, O. M. Schloss*[2])] führen die Azidose bei der Toxikose auf die Retention von BH_2PO_4 zurück. *Howland* und *Marriott* fanden nämlich eine Phosphorvermehrung im Blute und glauben, daß die Nieren des an Toxikose erkrankten Kindes das saure Phosphat nicht auszuscheiden vermögen. Nach dieser Vorstellung wird also die Azidose durch eine Funktionsstörung der Nieren herbeigeführt. Entgegen der ersterwähnten Auffassung handelt es sich also nach den amerikanischen Forschern um eine durch anorganische Säure (BH_2PO_4) bedingte Azidose bei der Toxikose.

In letzter Zeit ist die Milchsäure in den Vordergrund gerückt worden. *Clausen*[3]), der diese Untersuchungen ausgeführt hat, kam zu dem Resultat, daß die bei Dehydratationszuständen zu beobachtende Azidose eine Milchsäureazidose ist.

Wir haben, um diese Vorgänge zu analysieren, wieder den experimentellen Weg beschritten. Zunächst muß die Frage einwandfrei beantwortet werden, ob die *Exsikkose selbst* die Stoffwechselrichtung zu beeinflussen vermag. Daß der Stoffwechsel bei der Exsikkose eine azidotische Richtung aufweist, konnten wir schon früher mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit nachweisen[4]). Fanden wir doch bei der experimentellen Exsikkose die Alkalireserve erniedrigt und die Hungerazidose verschärft. Eine sichere Beurteilung ließ aber die von uns seinerzeit angewandte Methodik nicht zu. Die Gründe hierfür haben wir schon in der zehnten Mitteilung geschildert[5]). Bei diesen Versuchen haben wir uns nicht allein auf die Bestimmung der Alkalireserve des Blutes und des Harn-NH_3 beschränkt, sondern wir untersuchten sowohl die [H·] wie auch die (HCO_3)-Konzentration im Blut. Ferner wurden im Harn die [H·], die titrierbare Azidität, die organischen Säuren und die Ammoniakausscheidung bestimmt.

---

[1]) Am. j. dis. child. *11.* 1916. 310. *12.* 1916. 459.

[2]) Ebenda. *15.* 1918. 165.

[3]) Ebenda. Vol. *29.* No. 6. 1925. 761.

[4]) Jahrb. f. Kinderh. *109.* 1925. 287. *114.* 1926. 42.

[5]) Jahrb. f. Kinderh. *118.* 17. 1927.

Um auch die feineren Vorgänge im Stoffwechselgeschehen unter den genannten experimentellen Bedingungen beurteilen zu können, untersuchten wir im Blute den Gesamtbasengehalt (Na, K, Ca, Mg) auf der einen und die sauren Bestandteile, also die Anionen, auf der anderen Seite (HCO_3', Cl', HPO_4'', Protein). Um die Angaben *Clausens* nachzuprüfen, haben wir schließlich im Blute die Milchsäure bestimmt, im Harn außer den erwähnten die organischen Säuren und die Gesamtbasen.

Methodik.

Blut: Ph elektrometrisch (Potentiometer), CO_2 nach *van Slyke* gasometrisch, Gesamtbasen nach *Fiske*, Cl nach *Bang*. anorganisches P nach *Briggs*, Milchsäure nach *Meyerhof*.

Urin: Ph kolorimetrisch nach *Michaelis*, titrierbare Azidität nach *Henderson*, Gesamtbasen nach *Fiske*, K, Na, Ca nach *Kramer-Tisdall*[1]), Cl nach *Volhard*, N im Mikrokjeldahl, NH_3 [Mikromethode[2])], organische Säuren nach *van Slyke* und *Palmer*. Die Analysenwerte sind wie in der zehnten Mitteilung in $\frac{n}{10}$ ccm. umgerechnet.

Versuchsanordnung.

Sie geschah nach denselben Prinzipien wie in allen unseren früheren Untersuchungen[3]). Da wir bei der Exsikkose die bedeutsame Rolle, die das Nahrungseiweiß hierbei spielt, nachweisen konnten, so ist auch bei diesen Versuchen mit dieser Tatsache zu rechnen gewesen. Bei ein und demselben Kinde wurde deshalb die experimentelle Exsikkose bei eiweißhaltiger und eiweißfreier Nahrung[4]) durchgeführt. Stets wurden dieselben Nahrungsvolumina verabreicht. Die einzelnen Perioden umfaßten diesmal nur je 2 Tage. Wir haben die Versuchsperioden abgekürzt, um die Möglichkeit des Auftretens von Temperatursteigerungen einzuschränken. Es war nämlich zu befürchten, daß die gesteigerte Körpertemperatur, die durch die akute Wasserverarmung herbeigeführte Stoffwechselstörung derartig komplizieren könnte, daß eine sichere Beantwortung unserer Fragestellung unmöglich geworden wäre.

---

1) J. biol. chem. *48*. 1. 1921.
2) *L. Pincussen*, Mikromethodik, Verlag *Thieme*. 1925.
3) Mtsschr. f. Kinderh. *15*. 1920. 593. Jahrb. f. Kinderh. *109*. 1925. 287.
4) Jahrb. f. Kinderh. *109*. 1925. 287.

Experimentelle Exsikkose bei eiweißhaltiger Nahrung.

Blutbefunde: Plötzliche, starke Einschränkung der Wasserzufuhr (um ca. 50% des Normalen) bei sonst gleichbleibender Nahrung (Trockenmilch in H_2O gelöst) führte mit Ausnahme eines Falles (K. M.) zu einer Erniedrigung der Ph-Werte im Blute. Ebenso kam es bei allen Kindern zu einem Sinken der Bikarbonatkonzentration im Blutplasma.

Die Zunahme der [H·] und das Sinken der (HCO_3') beweisen also, daß die experimentelle Exsikkose bei eiweißhaltiger Nahrung zu einer Blutazidose führt.

Mit Ausnahme eines Falles (G. S.) fanden wir bei allen anderen, wenn auch in verschiedener Stärke, die Cl'-Konzentration im Blute vermehrt. (HPO_4'') zeigt nur geringe Schwankungen und diese sowohl nach der einen wie auch nach der anderen Richtung. Der Milchsäuregehalt des Blutes blieb nur bei einem Kinde während der experimentellen Exsikkose unverändert. In den anderen ergab sich stets eine deutliche Vermehrung. Entsprechend unseren früheren Beobachtungen nahm die Eiweißkonzentration im Blutserum zu.

Die Gesamtbasenkonzentration des Blutserums zeigt im Stadium der experimentellen Exsikkose keine Änderung. Die kleinen Unterschiede, die in einigen Fällen vorhanden sind, liegen innerhalb der Fehlergrenzen der Methodik.

Diese Beobachtungen ergeben also, daß bei eiweißhaltiger Nahrung die experimentelle Exsikkose im Blut eine Azidose herbeiführt. *Also wirkt schon die akute Wasserverarmung des Körpers an und für sich azidotisch.* Der Alkaliverlust durch den Darm (Durchfall) ist somit für die Entwicklung der Azidose bei Dehydratationszuständen nicht notwendig. Selbstverständlich aber kann der durch den Durchfall herbeigeführte Alkaliverlust die durch die Exsikkose herbeigeführte Azidose verstärken. Unsere Befunde sprechen ferner dafür, daß das saure Phosphat an der Azidose nicht beteiligt ist. Nun fanden wir, wie erwähnt, bei der experimentellen Exsikkose die Milchsäure im Blute vermehrt. Wenn wir aber bedenken, daß die Milchsäurekonzentration im Säuglingsblut normalerweise kaum 1% und bei der experimentellen Exsikkose im Mittel nur 1,7% der Gesamtanionenkonzentration darstellt (in Zehntel Normalität ausgedrückt), so ergibt sich, daß weder die Milchsäure noch das BH_2PO_4, dessen Konzentration im Blute ungefähr (in Normalität ausgedrückt) in derselben Größenordnung liegt, eine erhebliche Vermehrung erfahren müßten, um das Säurebasen-

gleichgewicht nennenswert nach der sauren Seite hin zu verschieben. *Bei den von uns gefundenen Werten ist gar nicht daran zu denken, daß die Azidose bei der experimentellen Exsikkose durch die Vermehrung der Blutmilchsäure herbeigeführt wird.* Wir haben schon wiederholt hervorgehoben, daß bei der Azidose, die durch akute Wasserverarmung des Körpers veranlaßt wird, Ketokörper im Urin nicht nachzuweisen sind[1]). Wir haben solche im Urin auch diesmal nicht nachweisen können.

Die bisher erwähnten Beobachtungen lassen also folgende Schlüsse zu: *Die Azidose bei der experimentellen Exsikkose ist nicht durch Milchsäure oder durch Ketosäuren bedingt. Bei Berücksichtigung des Säurerestes im Blute ist eine durch organische Säuren bedingte Azidose unwahrscheinlich. Die Cl'-Vermehrung im Blute spricht vielmehr dafür, daß bei der akuten Wasserverarmung des Körpers es sich um eine anorganische (Cl)-Azidose handeln dürfte.* —

Wir werden später noch sehen, daß bei der experimentellen Exsikkose, wenn eiweißhaltige Nahrung verabreicht wird, die Menge der organischen Säuren im Urin zunimmt. Es sei gleich betont, daß diese Beobachtung der These, daß bei der experimentellen Exsikkose, und wie wir noch sehen werden, auch bei der Toxikose eine durch anorganische Säure bedingte Azidose vorliegt, nicht widerspricht. Wissen wir doch, daß auch bei der durch $CaCl_2$ herbeigeführten Azidose die Ausscheidung der organischen Säuren im Urin erheblich vermehrt ist (*Hottinger*).

Ob diese Beobachtungen auf das an Toxikose erkrankte Kind übertragen werden dürfen, kann vorerst nicht beantwortet werden. Nur der Vergleich mit Analysenzahlen, die bei Toxikosen gewonnen wurden, ermöglicht ein Urteil. Um vergleichbare Werte zu erhalten, müssen zu diesen Untersuchungen Kinder herangezogen werden, bei welchen trotz der Toxikose ein Erbrechen nicht besteht. Haben wir doch in der 10. Mitteilung darauf hingewiesen, wie stark das Säurebasengleichgewicht durch anhaltendes Erbrechen beeinflußt wird. Solche Toxikosen sind allerdings nicht häufig zu finden. Immerhin hatten wir die Möglichkeit, bei einem Kinde, das alle Symptome

---

[1]) Mtsschr. f. Kinderh. 1920. *15.* 593. Jahrb. f. Kinderh. *109.* 1925. 287. D. med. Wschr. Nr. 31. 1924.

[2]) Mtsschr. f. Kinderh. *30.* 487. 1925.



der schwersten Toxikose zeigte und nicht erbrach, die Untersuchungen auszuführen.

Tabelle I.

	Gesunder Säugling	Toxikose	Exper. Exsikkose bei eiweißhaltiger Nahrung Kind: F. S.
Ph 38°	7,33	7,16	7,27
HCO_3'	22,15	6,25	18,01
Cl'	107,87	150,7	117,11
HPo_4''	2,158	2,40	2,15
Protein	10,87	11,57	14,51
Gesamtsäure	143,05	170,92	151,78
Gesamtbasen	180,1	175,0	178,00
Säurerest	36,83	5,921	26,22

Wir fanden also eine schwere *inkompensierte Azidose* und eine *erhebliche Vermehrung des Cl'*. Der Gehalt des Blutes an HPO_4'' ist fast normal. Normal verhält sich auch die Konzentration der Gesamtbasen. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, *liegen also im Prinzip bei der Toxikose dieselben Veränderungen im Säurebasenhaushalt vor, wie bei der experimentellen Exsikkose,* wenn eiweißhaltige Nahrung verabreicht wird.. Natürlich sind die Verschiebungen, was die [H·] und die Konzentration der einzelnen Anionen anbetrifft, bei der Toxikose viel ausgesprochener als im Experiment.

In der vorangehenden Mitteilung haben wir bereits erwähnt, daß bei der Beurteilung des Säurebasengleichgewichtes die alleinige Berücksichtigung der Blutbefunde unter Umständen Trugschlüsse veranlassen kann. Um sicherer zu gehen, ist die gleichzeitige Untersuchung des Harnes in derselben Richtung unerläßlich.

Harnbefunde: In allen Fällen fanden wir den Ph in mäßigen Grenzen erniedrigt und die titrierbare Azidität stark erhöht. Vermehrt fanden wir bei der experimentellen Exsikkose auch die Ausscheidung der organischen Säuren. Ebenso wie bei den früheren Versuchen fanden wir auch dieses Mal *trotz der sicher nachgewiesenen Azidose keine Vermehrung des Harnammoniaks.*

So sprechen auch die Harnbefunde dafür, daß die akute Wasserverarmung des Körpers eine Azidose herbeiführt.

Bemerkenswert ist, daß wir im Stadium der experimentellen Exsikkose die Gesamtbasenausscheidung im Urin (Na, K, Ca, Mg) bis auf einen Fall erniedrigt gefunden haben.

Experimentelle Exsikkose bei eiweißfreier Nahrung.

Blutbefunde: Die Wasserzufuhr wurde bei diesen Untersuchungen in derselben Weise eingeschränkt wie in den Versuchen mit eiweißhaltiger Nahrung. Wir fanden die Ph-Werte im Blute der Hauptperiode bei dem einen Kinde unverändert, bei den anderen herabgesetzt. Entsprechend der [H·] verhält sich auch der Gehalt des Blutplasmas an HCO_3'. Bemerkenswerterweise zeigt das Cl' fast keine Veränderung. Das BH_2PO_4 hingegen ist leicht vermehrt. Ebenso wie bei der experimentellen Exsikkose bei eiweißhaltiger Nahrung ist auch in diesen Versuchen der Milchsäuregehalt des Blutes bei ungenügender Wasserzufuhr vermehrt. Wir haben bereits bei früheren Untersuchungen die Beobachtung machen können, daß bei eiweißfreier Nahrung auch starke Einschränkung der Wasserzufuhr keine Anhydrämie zur Folge hat. Vielmehr ist manchmal der Wassergehalt des Blutes hierbei sogar etwas vermehrt. Auch kommt es unter den gesagten Bedingungen nicht zur Abnahme des Körpergewichtes; hier und da ist eine leichte Gewichtszunahme zu verzeichnen. Diese Beobachtungen konnten wir auch dieses Mal vollkommen bestätigen.

Harnbefunde. Die Ph-Werte zeigen bei eingeschränkter Wasserzufuhr fast keine Veränderung. Bemerkenswert ist die *auffallend geringe titrierbare Azidität des Harnes bei stickstoffreier Nahrung in der Vorperiode.* Bei eingeschränkter Wasserzufuhr stieg die titrierbare Azidität des Harns mit Ausnahme eines Falles deutlich an.

Bei stickstoffreier Kost ist die Ausscheidung der organischen Säuren im Harn herabgesetzt. Plötzliche Einschränkung der Wasserzufuhr beeinflußt kaum die Menge der im Harn ausgeschiedenen organischen Säuren. Erniedrigt ist auch bei stickstoffreier Kost die Gesamtbasenkonzentration des Urins. Bei starker Einschränkung der Wasserzufuhr sank ihre Menge in derselben Weise wie in den Versuchen bei eiweißhaltiger Nahrung. Die NH_3-Ausscheidung verhält sich ähnlich wie bei eiweißhaltiger Kost. Die recht hohen Ammoniakquotienten sind durch den geringen Stickstoffgehalt des Urins bedingt. Bei eingeschränkter Wasserzufuhr verhält sich der Ammoniakquotient nicht einheitlich. Er ist leicht vermehrt, meist aber unverändert. Ausscheidung von Ketokörpern im Urin konnten wir auch in diesen Versuchen nicht nachweisen.

Die Harnanalysen in den Versuchen bei eiweißfreier Kost lassen also hinsichtlich des Säurebasenhaushaltes keine sichere

Deutung zu. Immerhin zeigen die Blutbefunde, ***daß plötzliche Einschränkung der Wasserzufuhr auch bei stickstoffreier Nahrung, entsprechend unseren früheren Beobachtungen, eine azidotische Richtung des Stoffwechsels herbeiführt.*** Allerdings sind die Konzentrationsunterschiede zwischen den einzelnen Anionen in dieser Versuchsreihe so gering, daß wir nicht sagen können, welche Körper hier für die Azidose verantwortlich zu machen sind. Die starke Zunahme des „*Säurerestes*“ könnte vielleicht für vermehrte Bildung von organischen Säuren sprechen. —

Um diese Verhältnisse deutlicher zu illustrieren, haben wir aus unseren Analysen die Mittelwerte berechnet und diese graphisch dargestellt.

Diagramme siehe Seite 178 und 179.

K und Na im Urin bei der experimentellen Exsikkose.

Akute Gewichtsstürze beim Säugling werden zum größten Teil auf Wasserverluste zurückgeführt. Plötzliche Abnahme des Körpergewichtes sehen wir oft auch bei der experimentellen Exsikkose, wenn eiweißhaltige Nahrung verabreicht wird. Bei stickstoffreier Nahrung ist dies, wie erwähnt, nicht der Fall. Bekanntlich hat schon *Tobler*[1]) den Versuch gemacht, im Tierexperiment die Wasserverluste des Körpers zu analysieren. Wir gingen bei unseren Versuchen so vor, daß wir die K- und Na-Ausscheidung im Urin unter den erwähnten experimentellen Bedingungen verfolgten. Ausgegangen sind wir von der Tatsache, daß im Muskelwasser reichlich Kalium und nur wenig Natrium enthalten ist, während im Plasmawasser das Natrium vorherrscht und das Kalium an Menge stark zurücktritt.

100 g Muskelwasser enthalten 108 ccm n/10 K, 45,8 ccm n/10 Na.

100 g Plasmawasser enthalten 20 ccm n/10 K, 157,7 ccm n/10 Na[2]).

So ist zu erwarten, daß akute Gewichtsverluste, die im wesentlichen durch Gewebszerfall herbeigeführt werden, mit einer vermehrten Kaliumausscheidung einhergehen werden, während bei überwiegender Mobilisierung extrazellulären Wassers die Natriumausscheidung im Urin zunehmen wird.

Bei eiweißhaltiger Nahrung fanden wir im Stadium der experimentellen Exsikkose die K-Ausscheidung im Urin bei

---

1) Jahrb. f. Kinderh. *73.* 1911.

2) *Gamble, Ross, Tisdall,* Journ. biol. chem. 1923. *57.* 643. — *Gamble, Blackfan, Hamilton.* J. clin. Med. Vol. 1. 1925. 359.

2 Kindern, die im Versuch zirka 200 g an Körpergewicht abgenommen haben, erheblich vermehrt, während bei den 4 anderen Kindern eine nennenswert vermehrte Ausscheidung von Kalium nicht festgestellt werden konnte. Bei eiweißfreier Nahrung blieb die Kaliumausfuhr im Harn bei eingeschränkter Wasserzufuhr im wesentlichen unbeeinflußt. Bemerkenswert ist, von einem Falle abgesehen, die erhebliche Herabsetzung der Natriumausscheidung im Urin bei der experimentellen Exsikkose. Wir möchten immerhin betonen, daß die Zahl dieser Untersuchungen noch viel zu gering ist, um sichere Schlüsse zuzulassen.

Besprechung der Befunde.

Wir sind bei unseren Versuchen von der Fragestellung ausgegangen, ob die akute Wasserverarmung des Körpers eine Azidose herbeizuführen vermag. Unsere Beobachtungen sprechen ohne Zweifel dafür, daß dies tatsächlich der Fall ist. Wie in unseren bisher veröffentlichten Versuchen wurde auch hier die weitere Frage berücksichtigt, ob die akute Wasserverarmung allein ausreicht, um die Azidose zu veranlassen oder ob für die Entstehung der Azidose die Exsikkose nur eine unter verschiedenen anderen Bedingungen darstellt. Die Versuche zeigen eindeutig, daß bereits *die akute Wasserverarmung des Körpers an und für sich mit einer Azidose einhergeht.* Wir sahen nämlich bei der experimentellen Exsikkose, sowohl bei eiweißhaltiger wie auch bei eiweißfreier Nahrung eine Zunahme der [H˙] im Blute wie auch das Sinken der Alkalireserve und im Urin eine erheblich vermehrte Säureausscheidung. In diesem Sinne spricht auch die bereits veröffentlichte Beobachtung, daß die Hungerazidose durch eingeschränkte Wasserzufuhr verschärft wird[1]). Bemerkenswert ist immerhin, daß die Azidose, die wir im Experiment bei Zufuhr von eiweißhaltiger Nahrung beobachtet haben, sich anders verhält wie die bei eiweißfreier Nahrung. Die Unterschiede kommen bei Berücksichtigung der feineren Vorgänge im Säurebasenhaushalt zum Vorschein. Der *Azidosetypus, den wir bei der Toxikose finden, ist im Experiment reproduzierbar, wenn die Exsikkose bei eiweißhaltiger Nahrung herbeigeführt wird.* Sie ist im *Blute* durch folgende Merkmale charakterisiert:

Erniedrigte (HCO_3')-Werte bei normaler oder vermehrter [H˙] und Zunahme des Cl'.

---

[1]) Jahrb. f. Kinderh. 1926. *114.* 42.

Im Harn durch vermehrte Titrationsazidität, mehr oder weniger erhöhte [H˙]. Durch vermehrte Ausscheidung von organischen Säuren, während die Ammoniakausscheidung nicht vermehrt ist. Ketokörper sind bei dieser Azidoseform im Urin nicht nachweisbar.

Wie bereits erwähnt, kommt für die Azidose bei Dehydrationszuständen als auslösendes Moment weder das saure Phosphat noch die Milchsäure in Betracht. Die Konzentration des Blutes an BH_2PO_4 und Milchsäure ist nämlich, verglichen mit der Gesamtanionenkonzentration, so gering, daß auch eine Zunahme von 100% das Säure-Basengleichgewicht bzw. die Pufferung des Blutes nicht merklich beeinflussen würde. *Clausen*[1]) fand in 3 Fällen von „anhydrämischen" Zuständen beim Säugling eine enorme Vermehrung der Blutmilchsäure (142, 116, 150 mg%; normal im Durchschnitt nach *Clausen* 19,5 mg%). Diese Fälle dürften allerdings zu den Ausnahmen gehören und müssen noch weiter geklärt werden. Jedenfalls wird von *Clausen* selbst betont, daß nicht alle Fälle von „anhydrämischer Azidose" durch die Milchsäure bedingt sind. Eine besondere Stellung hinsichtlich des Säurebasengleichgewichtes im Blute muß dem Cl′ zugeschrieben werden. Mehr als die Hälfte der Kationen sind im Blute an Cl′ gebunden. Wenn wir nun in Betracht ziehen, daß der Cl′-Gehalt des Blutes beim gesunden Säugling rund 100 ccm n/10 Cl beträgt, so ist klar, daß schon eine Cl′-Zunahme um nur 15 oder 20% eine ausgesprochene Reduktion des $BHCO^3$ wird herbeiführen müssen. Da, wie bekannt, das $\frac{CO_2}{BHCO_3}$ System den am meisten elastischen Puffer des Blutes darstellt und, abgesehen von Hämoglobin, auch in größter Konzentration im Blute vorliegt, so wird bereits auch eine mäßige Zunahme des Cl′ die [H·] des Blutes nach der sauren Seite verschieben, ist doch im Blute $[H^{\cdot}] = k \cdot \frac{CO_2}{BHCO_3}$.

Natürlich erhebt sich gleich die Frage, auf welchem Wege es bei dieser Azidoseform zu der Cl′-Vermehrung im Blute kommt. Wir sind vorläufig nicht in der Lage, diese Frage zu beantworten. Bekannt ist, daß bei der Azidose, die durch Ammonium- oder Kalziumchlorid herbeigeführt wird, im Blutserum das Cl′ vermehrt ist. Bemerkenswert ist aber, daß bei Verabreichung von Ammoniumsulfat oder Magnesiumsulfat die Azidose, die hierbei entsteht, nicht, wie logischerweise zu er-

[1]) Am. journ. dis. child. Vol. *29*. No. 6. 1925. 761.

warten wäre, mit einer Vermehrung des SO_4'' im Blut einhergeht, sondern es kommt genau so wie bei der Kalziumchloridazidose zu einem Anstieg des Cl' im Blute *(Gamble, Blackfan* und *Hamilton)*[1]). Dieselben Autoren haben ferner bei einem Kinde, das an einer chronischen Nephritis litt und Ödeme hatte, im Blute das Bikarbonat erniedrigt und das Cl' vermehrt gefunden. Es ist an die Möglichkeit zu denken, daß es sich hier vielleicht um Donnangleichgewichte handeln könnte. Wir werden diese Frage noch einer experimentellen Prüfung unterziehen.

Wir haben bereits erwähnt, daß bei der experimentellen Exsikkose trotz der sicher nachgewiesenen Azidose Ammoniak nicht vermehrt zur Ausscheidung gelangt. Diese Beobachtung haben wir bei allen unseren Versuchen immer wieder bestätigt gefunden. Bestätigt wurde sie auch, allerdings in einem anderen Zusammenhange, von *György*[2]). Nun haben *Howland* und *Marriott*[3]) gefunden, daß bei Nierenerkrankungen des Kindes trotz vermehrter Säureausfuhr im Urin die Ammoniakausscheidung nicht ansteigt. Besonders lehrreich sind ferner Beobachtungen, die *Gamble, Blackfan* und *Hamilton*[4]) gemacht haben. Diese Autoren fanden, daß die Kalziumchloridazidose beim gesunden Kinde mit einer erheblich vermehrten Ammoniakausscheidung im Urin einhergeht, während der Gesamtbasengehalt des Harnes nur wenig ansteigt. Ein ganz anderes Bild kommt aber zustande, wenn das Kalziumchlorid einem an Nephritis leidenden Kinde verabreicht wird. Auch hier kommt es zu einer Azidose; aber es fehlt die vermehrte Ausscheidung des Ammoniaks; dagegen werden die Gesamtbasen (Na, K, Ca, Mg) erheblich vermehrt im Urin ausgeschieden. Wenn wir nun mit *Nash* und *Benedict*[5]) die Ammoniakbildung vorwiegend in die Nieren verlegen, so könnte daran gedacht werden, daß das Fehlen der Ammoniakvermehrung bei der Azidose, die wir bei akuten Wasserverlusten des Körpers beobachten, darauf beruht, daß *durch die Exsikkose die ammoniakbildende Funktion der Nieren eine Störung erleidet.* Nach diesen im Experiment gemachten Beobachtungen wäre natürlich zu erwarten, daß auch bei der Toxikose Ammoniak nicht vermehrt im Urin zur Ausscheidung gelangt. Allerdings liegen hierüber in der Literatur gegenteilige Angaben vor. Immerhin glauben wir, daß noch weitere Unter-

---

1) Journ. clin. Invest. 1925. Vol. 1. No. 4. 859.
2) Jahrb. f. Kinderh. *99.* 1922. 109.
3) Arch. of int. Med. *22.* 1918.
4) Journ. clin. Invest. 1925. Vol. 1. No. 4.
5) Am. journ. biol. chem. *67.* 1921. 463. *48.* 1921. 463.

suchungen notwendig sind, um die Frage, ob bei der Toxikose des Säuglings Ammoniak vermehrt ausgeschieden wird, mit Sicherheit zu beantworten. Den von *L. F. Meyer* veröffentlichten Befund halten wir nicht für beweisend. Es handelte sich nämlich bei seinem Patienten um ein schon vorher krankes, unterernährtes Kind, das bereits vor dem Auftreten des toxischen Syndroms Ammoniak vermehrt ausschied. Selbstverständlich müßte die Ammoniakausscheidung auf der Höhe der Toxikose und nicht nach Abklingen der toxischen Symptome bestimmt werden. Daß die Erfüllung dieser Forderung allerdings mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, liegt auf der Hand.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß bei der experimentellen Exsikkose sowohl bei eiweißhaltiger wie auch bei eiweißfreier Nahrung die Gesamtbasenausscheidung (K, Na, Ca, Mg) im Urin herabgesetzt ist. Insbesondere ist der Natriumgehalt des Harnes hierbei stark erniedrigt. Wir haben bisher keine Stuhlanalysen ausgeführt und können aus diesem Grunde eine sichere Erklärung für die herabgesetzte Basenausfuhr im Urin nicht geben. Wir glauben nicht, daß es sich hierbei um eine Retention der basischen Valenzen handelt, sondern denken vielmehr, insbesondere auf Grund der Stoffwechselversuche bei Toxikosen [*L. F. Meyer*[1]), *Jundell*[2])] daran, daß die Mehrausscheidung der basischen Valenzen durch den Darm erfolgt. *Jundell*[2]) fand nämlich, daß, während der gesunde Säugling 40 bis 45% der Gesamtasche durch den Darm und 55—60% durch den Harn ausscheidet, bei der Toxikose 78—90% der Gesamtasche im Stuhl ausgeschieden werden. —

Ganz kurz sei noch der Basengehalt des Blutes bei der experimentellen Exsikkose erwähnt. Wir fanden die Gesamtbasenkonzentration im Blutserum bei der experimentellen Exsikkose trotz der Azidose normal. *Auch fanden wir in einigen Fällen von typischen Toxikosen, die wir zu untersuchen Gelegenheit hatten, den Gesamtbasengehalt des Blutes ebenfalls unverändert oder manchmal sogar etwas höher als in der Norm.* Diese Beobachtung spricht natürlich nicht gegen die Bedeutung der relativen Azidose. Wenn wir nämlich den Basengehalt der Gewebe und der Körperflüssigkeiten als annähernd konstant betrachten, so wird natürlich bei Gewebseinschmelzung oder Wasserverlust trotz vermehrter Basenausscheidung im Stuhl oder Urin der Basengehalt des Blutes nicht abnehmen müssen.

---

[1]) Jahrb. f. Kinderh. *71*. 1910. 389. *63*. 1906. 30.

[2]) Ztschr. f. Kinderh. *8*. 1913. 235.

Auf alle Fälle ergeben unsere Beobachtungen aber, *daß die Blutazidose bei akuter Wasserverarmung des Körpers nicht durch Verarmung des Blutes an Basen, sondern durch Einstrom von sauren Valenzen in die Blutflüssigkeit herbeigeführt wird.*

Wir haben schließlich noch die Frage zu beantworten versucht, ob an den Gewichtsverlusten, die wir bei akuter Wasserverarmung des Körpers beobachten, auch ein Gewebszerfall beteiligt ist. Die bisher noch spärlichen Beobachtungen sprechen bereits in diesem Sinne. Bemerkenswert ist, daß wir bei eiweißfreier Nahrung die vermehrte Kaliumausscheidung im Urin vermißten. Sollten diese Beobachtungen an einem größeren Versuchsmaterial sich bestätigen, so unterstreichen sie deutlich unsere Forderung, *Kinder, die akute Wasserverluste erlitten haben, zunächst mit einer eiweißfreien Nahrung in der Form, wie wir dies bereits angegeben haben, zu ernähren*[2]).

Wir fanden, daß akute Wasserverarmung des Körpers zu einer Azidose führt. Nun wissen wir durch *Haldane* und *Oehme*, daß Azidose den Wasserbestand des Körpers herabsetzt. Es liegt also auch hier ein Circulus vitiosus vor, indem akuter Wasserverlust des Körpers zur Azidose und die Azidose wiederum zur Wasserverarmung des Organismus führt.

Es ist uns also gelungen, auf experimentellem Wege dieselbe Azidose, die wir bei der Toxikose finden, hervorzurufen und glauben, daß unsere Versuche die Entstehungsbedingungen dieser Azidoseform bis zu einem gewissen Grade geklärt haben dürften.

W. Z., 7½ Monate. Nahrung: 900 g Trockenmilch + 8% Zucker. Wasserzufuhr in der Hauptperiode: 400 g.

Blut	Vor-periode	Haupt-periode	Urin	Vor-periode	Haupt-periode
Ph	7,38	7,26	Menge	790,00	320,00
HCO_3'	23,45	20,61	Ph.	6,2	5,7
Cl'	107,97	122,10	Azidität	11,2	19,8
HPO_4''	2,4	2,47	Org. Säuren	139,04	246,56
Milchsäure	1,9	3,4	K	244,1	248,3
Protein	13,59	14,51	Na + Mg.	348,51	132,8
Gesamtsäure	149,31	163,09	Ca	29,07	13,8
Gesamtbasen	172,0	172,5	Gesamtbasen	621,7	394,9
Säurerest	22,69	9,41	N	4,59	4,92
			NH_3	0,199	0,22
			NH_3-Quot.	4,34	4,4

1) Journ. Physiol. *57*. 301. 1923.
2) Jahrb. f. Kinderh. *115*. 1927. 253.
3) Kl. Wschr. 1923. Nr. 30. 2. Jahrg.

P. W. $4^{1}/_{2}$ **Monate, Nahrung:** 500 Milch + 200 Wasser + 8 % Zucker. Ges.-Vol. 700 g. Wasserzufuhr in der Hauptperiode: 300 g.

Blut	Vorperiode	Hauptperiode	Urin	Vorperiode	Hauptperiode
Ph	7,32	7,27	Menge	760,00	190,00
HCO_3'	21,77	17,58	Ph	6,0	5,7
Cl'	110,99	116,06	Azidität	4,0	14,8
HPO_4''	2,34	2,21	Org. Säuren	127,68	138,72
Milchsäure	1,83	3,6	K	252,9	261,0
Protein	11,68	11,17	Na + Mg	218,3	62,34
Gesamtsäure	148,61	150,62	Ca	16,42	8,16
Gesamtbasen	173,0	180,0	Gesamtbasen	487,6	331,5
Säurerest	24,39	29,38	N	2,926	2,689
			NH_3	3,19	0,261
			NH_3-Quot.	10,9	9,7

W. Y., 3 **Monate. Nahrung:** 700 Milch + 8 % Zucker. Ges.-Vol. in der Hauptperiode. 300 g.

Blut	*Eiweißhaltige Nahrung*		*Eiweißfreie Nahrung*	
	Vorperiode	Hauptperiode	Vorperiode	Hauptperiode
Ph	7,32	7,18	7,25	7,26
HCO_3'	25,96	23,45	21,77	20,93
Cl'	101,13	115,03	106,95	105,97
HPO_4''	2,5	2,53	2,0	2,27
Milchsäure	2,17	3,1	2,3	3,0
Protein	12,28	12,28	11,54	10,05
Gesamtsäure	144,04	146,39	144,56	142,22
Gesamtbasen	178,0	180,0	170,0	180,0
Säurerest	33,96	33,61	25,44	37,78

W. Y.

Harn	*Eiweißhaltige Nahrung*		*Eiweißfreie Nahrung*	
	Vorperiode	Hauptperiode	Vorperiode	Hauptperiode
Menge	575,00	270,00	735,0	140,0
Ph	5,4	5,2	5,5	5,4
Azidität	8,0	17,6	3,4	10,0
Org. Säuren	115,2	153,36	41,16	58,24
K	239,3	335,9	221,2	248,5
Na + Mg	252,12	142,09	95,02	15,31
Ca	26,08	11,01	21,78	12,19
Gesamtbasen	517,5	489,0	338,0	274,0
N	3,987	4,23	0,7718	0,5096
NH_3	0,12	0,16	0,1337	0,1215
NH_3-Quot.	3,01	3,7	17,33	23,84

G. S., 4½ Monate. Nahrung: 500 Milch + 200 Schleim + 5% Zucker. Ges.-Vol. 700 g. In der Hauptperiode: Ges.-Vol. 300 g.

Blut	*Eiweißhaltige Nahrung*		*Eiweißfreie Nahrung*	
	Vor-periode	Haupt-periode	Vor-periode	Haupt-periode
Ph	7,31	7,26	7,34	7,3
HCO_3'	22,61	18,43	24,28	21,77
Cl'	113,03	113,03	110,0	113,02
HPO_4''	2,27	2,25	2,21	2,34
Milchsäure	2,77	3,66	2,1	2,26
Protein	11,61	12,28	10,65	9,31
Gesamtsäure	152,29	149,65	150,23	148,7
Gesamtbasen	163,0	168,0	165,0	165,0
Säurerest	10,71	18,35	14,77	16,3

G. S.

Harn	*Eiweißhaltige Nahrung*		*Eiweißfreie Nahrung*	
	Vor-periode	Haupt-periode	Vor-periode	Haupt-periode
Menge	780,0	230,0	870,0	130,0
Ph	6,5	6,1	6,5	6,2
Azidität	7,2	9,2	2,6	—
Org. Säuren	93,6	114,08	76,56	59,52
K	305,1	300,9	124,1	160,5
Na	202,5	156,9	349,6	438,6
Ca	24,95	28,7	18,57	12,35
N	2,948	3,22	0,426	0,3276
NH_3	0,0546	0,122	0,0609	0,0691
NH_3-Quot.	4,27	3,8	14,28	21,11

F. S., 6½ Monate. Nahrung: 600 Milch + 200 Schleim + 8% Zucker. Ges.-Vol. 800 g. In der Hauptperiode: Ges.-Vol. 400 g.

Blut	*Eiweißhaltige Nahrung*		*Eiweißfreie Nahrung*	
	Vor-periode	Haupt-periode	Vor-periode	Haupt-periode
Ph	7,33	7,27	7,31	7,32
HCO_3'	22,61	18,01	20,93	20,93
Cl'	106,0	117,11	110,99	112,98
HNO_4''	2,21	2,15	2,34	3,43
Milchsäure	2,52	2,62	2,46	3,0
Protein	12,74	14,51	12,65	12,28
Gesamtsäure	146,08	154,4	149,37	152,62
Gesamtbasen	175,0	178,0	173,0	185,0
Säurerest	28,92	23,6	23,63	32,38

F. S.

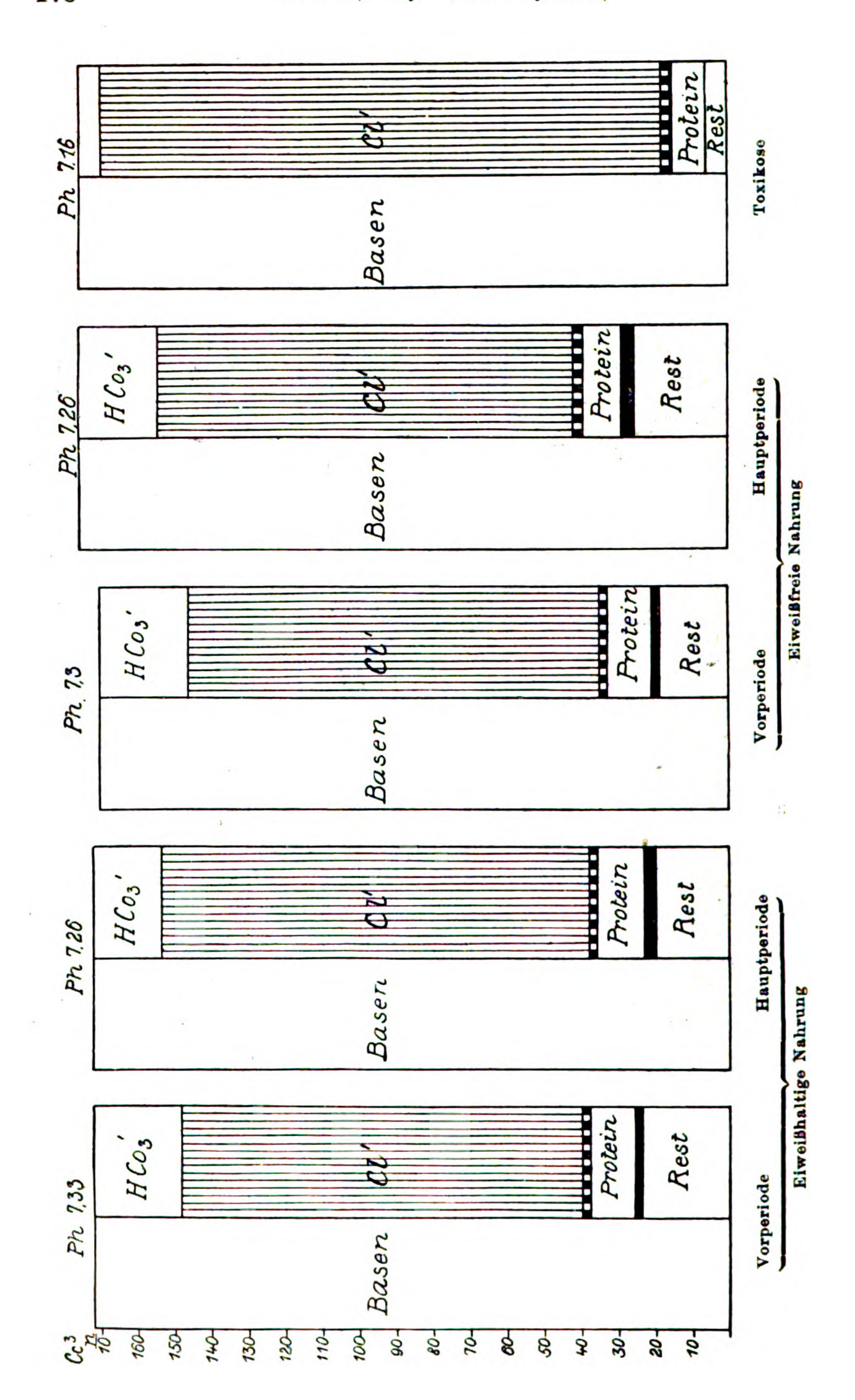
Harn	*Eiweißhaltige Nahrung*		*Eiweißfreie Nahrung*	
	Vor-periode	Haupt-periode	Vor-periode	Haupt-periode
Menge	580	230	545	170
Ph	6,6	6,2	6,2	6,2
Azidität	13,4	30,4	8,4	7,2
Org. Säuren	176,32	217,12	109,0	107,44
K	312,04	344,77	75,70	71,47
Na + Mg	205,9	14,95	93,25	70,10
Ca	27,26	15,18	40,87	42,67
Gesamtbasen	545,2	374,9	209,82	183,6
N	3,004	3,542	1,335	0,714
NH_3	0,219	0,193	0,294	0,093
NH_3-Quot.	7,29	5,467	22,01	12,98

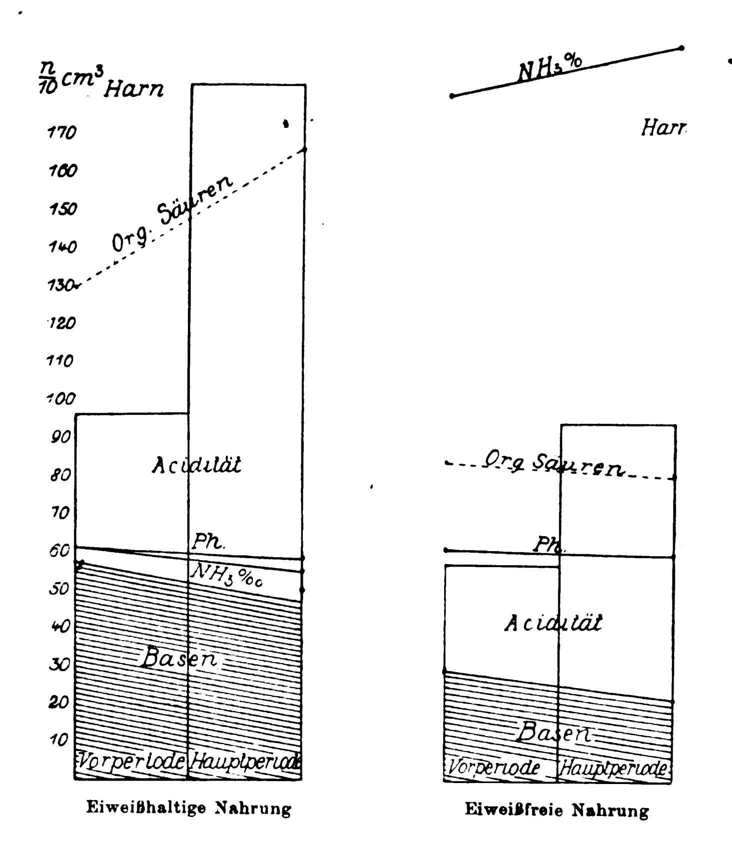
K. M., 6 Monate. Nahrung: 600 Milch + 200 Schleim + 5% Zucker. Gesamtvolumen: 800 g. In der Hauptperiode: 350 g.

Blut	*Eiweißhaltige Nahrung*		*Eiweißfreie Nahrung*	
	Vor-periode	Haupt-periode	Vor-periode	Haupt-periode
Ph	7,35	7,35	7,32	7,16
HCO_3'	25,96	21,77	31,7	20,93
Cl'	104,04	108,87	113,03	115,03
HPO_4''	2,34	2,4	2,27	2,57
Milchsäure	2,0	2,7	1,35	2,3
Protein	12,65	13,77	12,29	11,54
Gesamtsäure	146,99	149,51	160,64	148,37
Gesamtbasen	170,0	166,0	173,8	170,0
Säurerest	23,01	16,49	13,16	21,63

K. M.

Urin	*Eiweißhaltige Nahrung*		*Eiweißfreie Nahrung*	
	Vor-periode	Haupt-periode	Vor-periode	Haupt-periode
Menge	780	370	940	210
Ph	6,2	6,0	6,0	6,2
Azidität	15,4	19,4	5,6	11,0
Org. Säuren	131,04	174,64	112,80	100,16
K	320,89	610,5	65,83	42,25
Na + Mg	346,01	58,46	236,85	103,2
Ca	15,6	15,54	15,04	17,30
Gesamtbasen	682,5	684,5	317,72	162,75
N	4,805	4,45	1,395	0,72
NH_3	0,24	0,217	0,265	0,141
NH_3-Quot.	5,0	4,88	19,05	19,58


Ph 7,33
Ph 7,26
Ph 7,3
Ph 7,26
Ph 7,16
HCO_3'
Cl'
Protein
Rest
Basen
Cc³
n/10
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Vorperiode
Hauptperiode
Eiweißhaltige Nahrung
Eiweißfreie Nahrung
Toxikose



Eiweißhaltige Nahrung

Eiweißfreie Nahrung

III.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Tübingen.)

Die Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes im Fieber.

Von

Prof. W. BIRK und Dr. W. DICK.

Bei den — von dem einen von uns[1]) angestellten — „Untersuchungen über den Stoffwechsel des Kindes im Fieber" hatte sich unter anderem die bemerkenswerte Tatsache ergeben, daß in der, klinisch bekanntlich nahezu erscheinungslosen, Zeit des Inkubationsstadiums von fieberhaften Infektionen schon tiefgreifende Veränderungen des Stoffwechsels vorhanden sein können.

Es lag nun nahe zu untersuchen, ob sich auch im Chemismus des Blutes schon um diese Zeit herum Veränderungen finden.

Wir haben diese Frage im Impffieber und bei Masern untersucht.

Methodik.

Die Versuchskinder waren in allen Fällen physiologische Säuglinge.

Die Schwierigkeiten bei der Ausführung der Untersuchungen lagen in der Gewinnung hinreichender Mengen von Blut für die Analysen. Die Venenpunktion liefert beim jungen Säugling wohl ein oder das andere Mal ein Ergebnis, aber für Reihenuntersuchungen am gleichen Kind ist sie nicht geeignet. Wir mußten daher den Weg der Punktion des Sinus sagittalis durch die Fontanelle hindurch wählen. Diese Methode ist gefahrlos, aber sie legt doch dem Untersucher die Pflicht auf, sich mit möglichst seltenen Punktionen zu begnügen. Wir haben daher nicht alle Tage punktiert, sondern mit Zwischenräumen von

---

1) *W. Birk*, Beihefte z. Jahrb. f. Kinderh. Berlin 1926. S. Karger.

1—2 Tagen, in den wichtigsten Perioden jedoch täglich. Auf den beigefügten Abbildungen bezeichnen die weißen Säulen die Tage, an denen nicht punktiert wurde, nicht aber etwa negative Befunde.

Da die Untersuchungen sehr frühzeitig in der Inkubation begannen und sich bis in die Rekonvaleszenz hinein erstreckten, haben wir in jedem Falle ein abgeschlossenes, anschauliches Bild von den Veränderungen des Blutchemismus vor, in und nach dem Fieber bekommen.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf die hauptsächlichsten Mineralsubstanzen: Kalium, Natrium, Kalzium, Phosphorsäure und Kochsalz. Die ersten vier wurden in dem durch Zentrifugieren des Blutes gewonnenen *Serum* bestimmt, während Chlor in Form der im *Blut* befindlichen Alkalichloride bestimmt wurde.

Die *Bestimmung des Kaliums* erfolgte nach der kolorimetrischen Methode von *F. Lebermann*[1]). Sie ist die einzige, bei der man mit ganz wenig Serum (*0,2*) auskommt. Wir selbst haben mindestens immer 0,5 ccm Serum benutzt. Ein Enteiweißen erfordert die Methode nicht. Natriumkobaltinitrit fällt aus dem Serum direkt das gelbe Kaliumkobaltinitrit aus. Der durch Zentrifugieren und Auswaschen gereinigte Niederschlag wird kolorimetrisch als blau bis blau-grünes Kobaltchlorür bestimmt.

Die Natriumbestimmungen wurden im Versuch I nach der ebenfalls von *Lebermann*[2]) ausgearbeiteten Vorschrift ausgeführt. Es genügen dazu 0,2 ccm Serum. Kaliumpyroantimonat fällt aus dem Serum das in Alkohol unlösliche Natriumpyroantimonat. Diese Trübung vergleicht man mit den Fällungen, die man aus Lösungen mit bekanntem Natriumgehalt bekommt.

In den Versuchen II und III bedienten wir uns zur Bestimmung des Natriums der Methode von *Balint*[3]). Sie führt nicht so rasch zum Ziel, hat aber den Vorzug größerer Genauigkeit. Das Serum — in unserem Falle 0,5 bis 1,0 ccm — wird im Platintiegel verascht. Die Asche wird mit Wasser aufgenommen. Kalzium und Magnesium bleiben als Karbonate ungelöst zurück. Zur Sicherheit haben wir, um ein Mitgehen der ungelöst bleibenden Stoffe bestimmt auszuschalten, den wäßrigen Auszug noch filtriert. Aus dem Filtrat fällt Kaliumpyroantimonat alles Natrium als Natriumpyroantimonat aus, in dem das Antimon jodometrisch bestimmt wird.

Für die *Bestimmung des Kalziums* kam nur die Methode von *de Waard*[4]) in Betracht. Ammonoxalat fällt aus dem Serum (0,5—1,0 ccm) alles Kalzium als Kalziumoxalat, in dem das Kalzium nach dem Auswaschen und Auflösen in Salpeter- oder Schwefelsäure auf oxydimetrischem Wege bestimmt wird. Die dazu nötige $^{n}/_{100}$ Kaliumpermanganatlösung wurde täglich durch Ver-

---

[1]) *F. Lebermann*, Biochemische Zeitschrift. Band 150, S. 548.

[2]) *Derselbe*, Biochemische Zeitschrift. Band 97, S. 186.

[3]) *Michael Balint*, Biochemische Zeitschrift. Band 150, S. 424.

[4]) *de Waard*, Biochemische Zeitschrift. Band 152, S. 345.

dünnen einer $^n/_{10}$ Kaliumpermanganatlösung frisch hergestellt und gegen eine $^n/_{100}$ Natriumoxalatlösung eingestellt.

Für die kolorimetrische *Bestimmung der Phosphorsäure* bedienten wir uns in Versuch I der Methode von *Tisdall*[1]).

Im Versuch II und III verwendeten wir das von *Samson*[2]) angegebene Verfahren: aus dem Trichloressigsäureauszug wird die Phosphorsäure als Phos-

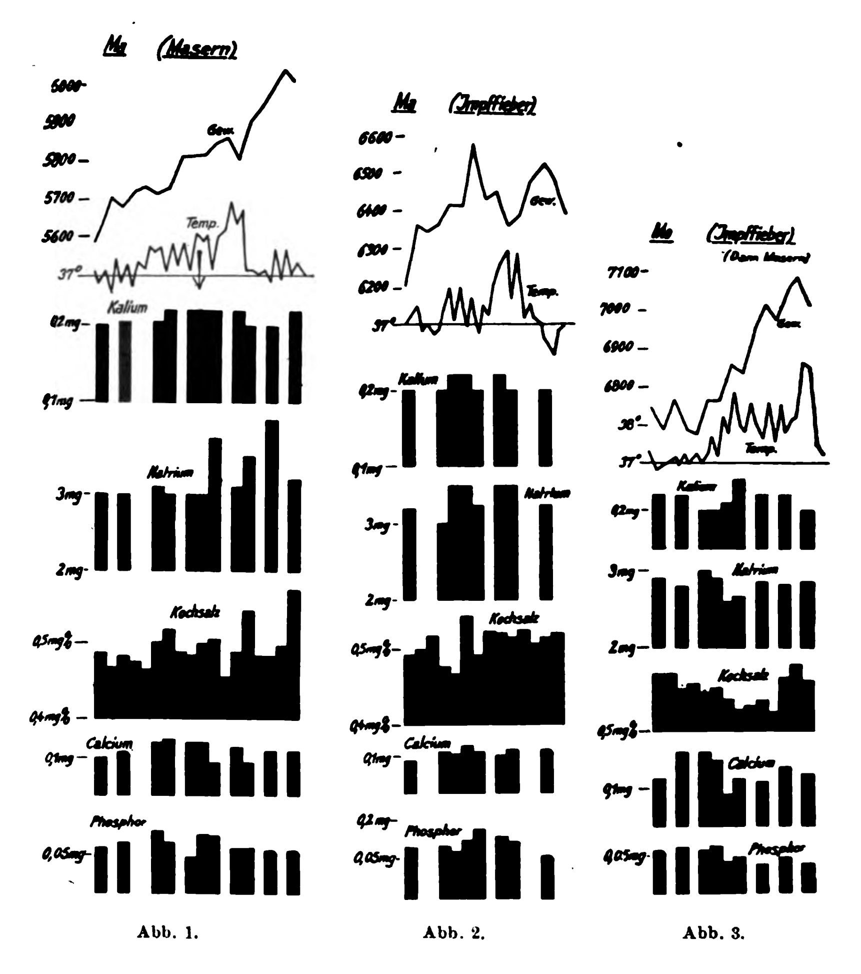


Abb. 1. Abb. 2. Abb. 3.

phormolybdat ausgefällt und der ausgewaschene Niederschlag azidimetrisch bestimmt. Mit dieser Methode läßt sich noch ein Phosphorgehalt in 0,5 ccm Serum bestimmen.

Zur *Bestimmung der Chloride* im Blut bedienten wir uns der *Bang*schen Methode.

Allen Analysen liegen Doppelbestimmungen zugrunde.

---

1) *Thierfelder-Hoppe-Seyler*. II. Aufl. S. 834.

2) *Samson*, Deutsche med. Wochenschrift. 1925.

Was die Versuchskinder anbetraf, so waren es künstlich ernährte physiologische Säuglinge. Sie stammten aus dem, der Kinderklinik angeschlossenem Säuglingsheim.

Als in dieses eines Tages Masern eingeschleppt wurden, befand sich unter den Kindern, die mit größter Wahrscheinlichkeit angesteckt sein mußten, auch das *Kind Ma* . . ., das infolgedessen sofort in den Versuch genommen wurde.

Versuch I.

Es war 6 Monate alt, war weder rachitisch noch spasmophil veranlagt, Veränderungen der Blutmineralien waren also von dieser Seite aus nicht zu erwarten. Der Versuch fand außerdem im Juli-August statt, also auch das Bestehen einer latenten Rachitis oder Spasmophilie war unwahrscheinlich. Die Annahme einer erfolgten *Maserninfektion* erwies sich als richtig. Am 14. Tag kam unter hohem Fieberanstieg bis auf 38,9° der Masernausschlag heraus, nachdem die entsprechenden Prodromalerscheinungen vorausgegangen waren. (S. Abb. 1 S. 180.)

In der Zusammenstellung I ist die jeweils höchste Tagestemperatur eingetragen.

I. Versuch Ma. Masern.

Tag	Temperatur	1 ccm Serum enthielt an:				Im Blut: NaCl mg-%	Bemerkungen
		Kalium mg	Natrium mg	Kalzium mg	Phosphor mg		
1	37	—	—	—	—	—	Tag der Maserninfektion
2	37^1	—	—	—	—	—	
3	37^1	0,20	3,0	0,10	0,059	0,486	
4	37^1	—	—	—	—	0,469	
5	37^4	0,205	3,0	0,108	0,065	0,484	
6	37^3	—	—	—	—	0,475	
7	37^2	—	—	—	—	0,465	
8	37^6	0,205	3,10	0,120	0,080	0,502	Beginn der Prodrome
9	37^6	0,22	3,00	0,124	0,068	0,517	
10	37^8	—	—	—	—	0,489	
11	37^7	0,22	3,0	0,120	0,048	0,485	
12	38	0,22	3,0	0,120	0,075	0,497	
13	38	0,22	3,75	0,092	0,073	0,504	
14	37^9	—	—	—	—	0,455	
15	38^9	0,22	3,10	0,112	0,056	0,489	Masernausschlag
16	38^7	0,20	3,5	0,092	0,056	0,542	
17	37^2	—	—	—	—	0,481	
18	37^1	0,20	4,0	0,108	0,055	0,481	
19	37^5	—	—	—	—	0,495	
20	37^5	0,22	3,2	0,108	0,055	0,570	

Versuch II.

14 Tage nach Beendigung des ersten Versuchs wurde das Kind geimpft. Sein Stoffwechsel war inzwischen, wie uns unsere Untersuchungen gezeigt hatten, zur Norm zurückgekehrt. Am Tag nach der Impfung wurde es erneut in den Versuch genommen. Am 6. Tag röteten sich die Impfstellen, am 8. Tag erhob sich die Temperatur zu leichtem Initialfieber, und am 12. Tag erreichte das eigentliche *Impffieber* mit einer Temperatur von 39° seinen Gipfel (Zusammenstellung II). (S. Abb. 2 S. 180.)

II. Versuch Ma. Impffieber.

Tag	Temperatur	In 1 ccm Serum:				Im Blut: NaCl mg-%	Bemerkungen
		Kalium mg	Natrium mg	Kalzium mg	Phosphor mg		
1	—	—	—	—	—	—	Kuhpockenimpfung
2	37^{2}	—	—	—	—	—	
3	37	0,20	3,20	0,092	0,065	0,493	
4	37	—	—	—	—	0,500	
5	37^{4}	—	—	—	—	0,518	
6	37	0,20	3,0	0,104	0,066	0,477	
7	36^{8}	0,22	3,5	0,10	0,060	0,467	
8	38	0,22	3,5	0,112	0,075	0,542	Initialfieber
19	38	0,20	3,25	0,105	0,090	0,493	
10	37^{5}	—	—	—	—	0,524	
11	38^{9}	0,22	3,5	0,10	0,080	0,516	
12	39	0,20	3,5	0,108	0,074	0,516	Floritionsfieber
13	38^{8}	—	—	—	—	0,526	
14	37^{5}	—	—	—	—	0,508	
15	37	0,20	3,25	0,108	0,055	0,516	
6	36^{9}	—	—	—	—	0,521	

Versuch III.

Der dritte Versuch fand bei dem *Kind Mo* . . . statt. Es stammte ebenfalls aus dem Tübinger Säuglingsheim und war 5 Monate alt. Es war, wie auch das erste Versuchskind, künstlich ernährt. Es wurde am 31. 10. 1925 geimpft und vom folgenden Tag an in den Versuch genommen.

Ein Zufall fügte es, daß es an demselben Tag, an dem es geimpft war, von einem aus der Stadt aufgenommenen, angeblich gesunden, in Wirklichkeit aber sich im Prodromalstadium der Masern befindendem Kind angesteckt wurde, (was uns bis zum Auftreten der Prodrome bei ihm unbekannt blieb). Es trug also 2 Infektionen in sich:

a) *die Kuhpockeninfektion*, die am 7. Tage post infectionem mit niedrigem Initialfieber herauskam und am 9. Tag zu einer Fieberhöhe von 38,9° führte. Am nächsten Tag fiel die Temperatur auf 37,9° ab. Aber gleichzeitig kam nun die

b) *Maserninfektion* heraus, die zunächst zu einem 4 tägigen Prodromalstadium führte, und die am 14. Tag mit dem Ausbruch des Ausschlags ihren Höhepunkt erreichte. Der Zustand des Kindes war am Tag danach ein ziemlich schwerer, er ging insbesondere mit einer so hartnäckigen Nahrungsverweigerung einher, daß wir annehmen mußten, es würde die unzureichende Nahrungsaufnahme die Versuchsergebnisse beeinflussen, und daß wir deshalb den Versuch abbrachen. Wie sich am nächsten Tag ergab, war unsere Befürchtung grundlos, denn die Temperatur fiel kritisch ab, und dem Kind ging es wieder gut.

Jedenfalls hatten wir den — zwar unerwünschten, aber eigenartigen und überaus seltenen Fall vor uns, daß wir das Kind untersuchen konnten, während es unter der Wirkung zweier Infektionen stand. Diese Komplizierung erwies sich späterhin sogar als wertvoll, weil alle die, in den zwei ersten Versuchen erhaltenen, Veränderungen hier bei der doppelt schweren Infektion auch doppelt deutlich zum Ausdruck kamen. (S. Abb. 3 S. 180.)

III. Versuch Mo. Impffieber, dann Masern.

Tag	Temperatur	In 1 ccm Serum:				Im Blut: NaCl mg-%	Bemerkungen
		Kalium mg	Natrium mg	Kalzium mg	Phosphor mg		
1	37^{4}	—	—	—	—	—	Tag der Impfung, gleichzeitig Infektion mit Masern.
2	37^{4}	0,22	2,902	0,114	0,058	0,577	
3	36^{8}	—	—	—	—	0,578	
4	37^{2}	0,22	2,822	0,148	0,060	0,558	
5	37^{2}	—	—	—	—	0,561	
6	37^{2}	0,20	3,012	0,148	0,059	0,552	
7	37^{7}	0,20	2,924	0,136	0,062	0,559	Impffieber
8	38^{3}	0,21	2,60	0,092	0,041	0,543	
9	38^{9}	0,24	2,678	0,112	0,046	0,530	
10	37^{9}	—	—	—	—	0,533	
11	38^{6}	0,22	2,878	0,103	0,038	0,542	Masernprodrome
12	38^{6}	—	—	—	—	0,526	
13	38^{3}	0,22	2,834	0,128	0,046	0,573	
14	38^{2}	—	—	—	—	0,587	
15	39^{7}	0,20	2,856	0,116	0,038	0,567	Masernausschlag

Die Versuchsergebnisse.

Über die Versuchsergebnisse unterrichtet man sich am besten aus den beigefügten graphischen Darstellungen (Abb. 1 bis 3). Sie zeigen, daß von den untersuchten Mineralsubstanzen des Blutes eigentlich alle durch den Fieberzustand beeinflußt werden.

Allerdings ist dabei zu bedenken, daß wir, um die Veränderungen möglichst deutlich zu machen, ein sehr großes Kurvenverhältnis gewählt haben und — um gleichzeitig Platz zu sparen — nur die Spitzen der Kurven wiedergegeben haben. Die Unterschiede in der Größe der Säulen sind in Wirklichkeit nur minimale Veränderungen, Bruchteile eines Milligramms.

Kalk.

Der Kalkgehalt des Blutes ist wohl am häufigsten untersucht worden.

Beim Erwachsenen beträgt er nach *Jansen* im Blutserum 10,5 mg-%. Andere Autoren fanden niedrigere Werte (9,2 oder 9,4), andere höhere (bis 11 mg). Werte, die oberhalb der Grenze von 12 mg und unterhalb der von 9 mg liegen, bezeichnet *Jansen* als krankhaft. Eine *Hypokalkämie* fand er bei diabetischer Azidose, ferner bei der Kriegsödemkrankheit, bei parathyreoider Tetanie, bei manchen Fällen von Asthma und Epilepsie, bei Kreislaufschwäche infolge muskulärer Herzinsuffizienz und bei Nephrosklerose mit Hypertonie, schließlich auch bei dem asthenischen (neurasthenischen) Symptomenkomplex mit abnormer Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems und bei Hyper-

thyreose. *Bei den meisten Infektionskrankheiten* (Typhus, Erysipel, Pyämie, Sepsis, akutem Gelenkrheumatismus) *war der Kalkspiegel normal.* Nur die kruppöse Pneumonie machte eine Ausnahme, indem sie zwar im Stadium der pneumonischen Infiltration eine *Hypokalkämie*, aber bei der Lösung des pneumonischen Infiltrats eine *Hyperkalkämie* (entsprechend dem gesteigerten Kochsalzspiegel des Blutes) aufwies.

Eine Reihe von Untersuchungen befaßte sich mit dem *Vergleich des Kalkgehaltes im mütterlichen und Neugeborenen-Blutserum* (bzw. im Nabelschnur-Blutserum). Während *Jansen*[1]) und auch *Kramer* und *Howland*[2]) keine wesentlichen Unterschiede fanden, gab *György*[3]) an, daß der Kalkgehalt des mütterlichen Serums 9,4, der des Nabelschnurblutes dagegen 11 mg-% betrage. Ebenso fand *Nohlen*[4]) in ausgedehnten Untersuchungen den gleichen Unterschied, so daß wohl nicht daran zu zweifeln ist, daß *beim Neugeborenen der Serumkalkgehalt stets höher ist als der im Serum seiner Mutter.* Er beträgt (nach *Nohlen*) im Mittel 12,65 mg-%.

Wichtig und bei allen Untersuchungen am Säugling sehr zu beachten ist die Feststellung, daß *der Blutkalk bei Rachitis leicht und bei Spasmophilie stark erniedrigt* ist.

Zahlreich sind die Blutkalkbestimmungen *bei normalen Säuglingen* jenseits des Neugeborenenalters. Sie alle hier aufzuzählen würde zu viel Raum beanspruchen. Nimmt man aus ihnen den *Mittelwert*, so beträgt er *10,5 mg-%*, während die untere Grenze bei 8,2, die obere bei 11,5 mg-% liegt. In unseren eigenen Fällen betrugen die Blutkalkwerte normalerweise, d. h. zu einer Zeit, da sicherlich noch keine Beeinflussung derselben durch die Infektion stattgefunden hatte, in dem einen Fall 11,4, in dem anderen Fall 10,0 und 9,2 mg-%. Es wurde also in dem letzten Fall bei dem gleichen Kind zu verschiedener Zeit ein verschiedener, wenn auch nicht sehr weit auseinanderliegender Wert gefunden.

Überhaupt gewinnt man bei der genauen Durchsicht der Versuchsergebnisse der verschiedenen Autoren (soweit diese mit der gleichen Methodik arbeiteten) den Eindruck, daß offenbar jedes Kind seinen eigenen Blutkalkwert besitzt, der — inner-

---

[1]) *Jansen*, Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 114, S. 14.

[2]) *Kramer* und *Howland*, Amer. Journ. of Dis. of Child. 1921. Bd. 22, S. 105.

[3]) *György*, Jahrb. f. Kinderh. 1922. Bd. 99, S. 3.

[4]) *Nohlen*, Ztschr. f. Kinderh. 42. Bd., S. 60.

halb des im vorvorigen Absatz angegebenen Rahmens — bei dem einen etwas höher, bei dem anderen niedriger liegt. Dieser individuelle Kalkwert schwankt dann selber wieder innerhalb enger (vielleicht durch die Mikromethodik bedingter) Grenzen.

Aus diesen Überlegungen wird schon ohne weiteres klar, daß es, wenn man die Veränderungen des Kalkgehaltes des Blutes im Fieber studieren will, nicht genügt, eine Serumkalkbestimmung *im* Fieber und vielleicht noch eine oder die andere *nach* demselben zu machen, um dann aus dem Vergleich solcher Stichproben mit den sog. Normalzahlen oder Durchschnittswerten der Literatur eine Hypo- oder Hyperkalkämie zu konstatieren. Brauchbare Zahlen erhält man, wie aus unseren eigenen Untersuchungen hervorgeht, nur, wenn man Reihenuntersuchungen macht, die bei demselben Kind sowohl die Zeit vorm Fieber wie in demselben und nach demselben berücksichtigen.

Bisher sind Untersuchungen des Serumkalks *bei fiebernden Kindern* nur sehr selten veröffentlicht worden, und soweit es geschah, handelte es sich stets um Kinder mit Pneumonie. Eine größere derartige Untersuchungsreihe (13 Fälle) stammt von *Kramer*, *Tisdall* und *Howland*[1]). Der Serumkalkgehalt schwankte zwischen 8,0 und 11,9 und betrug im Mittel 9,2 mg-%. Es sind also Werte, die etwa den Normalzahlen für gesunde Säuglinge entsprechen. Weder der örtliche Prozeß in den Lungen noch der Fieberzustand als solcher haben den Kalkspiegel so weit beeinflußt, daß sich ausgesprochen pathologische Werte ergaben. Ob es sich aber um ältere Kinder oder um Säuglinge gehandelt hat, geht aus der Mitteilung nicht hervor, wie denn auch alle sonstigen, näheren Angaben über die untersuchten Kinder fehlen.

Weitere Untersuchungen stammen von *Gerstenberger-Cleveland* und mehreren Mitarbeitern. Auch bei ihnen handelte es sich mehr um die speziell bei Lungenentzündungen sich findenden Abweichungen als um die Veränderungen des Blutkalks in ihrem Verhältnis zum Fieberverlauf. Die von *Gerstenberger* untersuchten Fälle sind nicht alle gleichwertig: 4 Fälle be-

---

[1]) *Kramer, Tisdall* und *Howland,* The clinical Significance of calcium concentration in the serum of children usw. Amer. Journal of diseases of children. Bd. 22. S. 560. 1921.

[2]) *Gerstenberger, Burhans, Smith* und *Wetzel,* The Blood derm. content of in organic Phosphorus and Calcium in Pneumonia. Am. Journ. of Diss. of Childr. 1923. Bd. 26. S. 329.

treffen ältere Kinder, 2 sind Kinder mit Rachitis und Spasmophilie, also mit konstitutionell bedingter Verminderung des Kalkspiegels, in 3 Fällen wurde erst nach Fieberabfall der Serumkalk bestimmt. So bleiben nur 3 übrig (von 12), die sich mit den von uns untersuchten Kindern vergleichen lassen. Bei ihnen wurden sowohl im Fieber als auch in der fieberfreien Zeit (entweder vor oder nach dem Fieber) Bestimmungen vorgenommen, und ergab sich, daß der Ca-Gehalt im Serum

bei einem Kind	im Fieber	im fieberfreien Zustand		
von 11 Monaten	10,1	9,7	10,6	10,1 mg-%
„ 14 „	9,3	9,9	10,2	
„ 14 „	10,0	10,2	9,2	

betrug.

Irgendeine Beeinflussung des Serumkalks ist aus diesen Zahlen nicht zu erblicken. Es bleibt jedoch die Frage offen, ob nicht bei einer anderen Versuchsanordnung, z. B. der, die wir selber wählten, gewisse Verschiebungen deutlich geworden wären.

Schließlich sind noch in jüngster Zeit von *Nassau* und *Pogorschelsky*[1]) Untersuchungen über den Serumkalk veröffentlicht worden, auch hier bei Kindern mit Lungenentzündungen. Leider aber entbehrt diese Arbeit aller Fieberkurven und Krankengeschichten, aus denen man sich ein Bild von den untersuchten Kindern machen könnte. Auch fallen die Analysenwerte aus dem Rahmen aller bisher bekannt gewordenen heraus. Denn sie sind geradezu extrem niedrig: 4,4; 5,6; 4,0 mg-% (S. 328). Derartig niedrige Werte kommen nur bei spasmophilen Kindern vor, um die es sich hier aber anscheinend nicht gehandelt hat. Auch bei Nephritis sind in einem oder zwei Fällen ähnliche, niedrige Werte von *Kramer, Tisdall* und *Howland*[2]) gefunden worden. Schließlich hat *Gerstenberger* bei einem rachitischen Kind einen so niedrigen Wert gefunden, aber am Tag vor dem Tode des Kindes, und offenbar nicht durch die Pneumonie oder den Fieberzustand, sondern durch den finalen Zusammenbruch des ganzen Stoffwechsels bedingt. So fallen also die Zahlen der beiden Autoren ganz aus der Reihe heraus.

Übrigens wird man sich auch der Beurteilung ihrer Zahlen nicht überall anschließen können. Wenn sie z. B. (auf S. 327 unten) sagen, daß bei Patienten mit geringer Störung des Allgemeinbefindens und meist günstigem Krankheitsausgang (Gruppe I) die Untersuchungen *normale oder wenig veränderte Werte* für die Salze des Blutes resp. Blutserums ergeben hätten, und dann gleich in ihrem ersten derartigen Fall einen Ca-Wert von nur 0,56 mg-% finden, also eine fast extrem zu nennende Verminderung, so kann man ihnen darin nicht folgen.

---

[1]) *Nassau* und *Pogorschelsky*, Untersuchungen über den Blutchemismus bei Bronchopneumonien im Säuglingsalter. Ztschr. f. Kinderh. Bd. 41. 1926. S. 326.

[2]) *Kramer, Tisdall* und *Howland*, loc. cit.

Ziehen wir den Schluß aus den bisherigen Untersuchungen, und sehen wir dabei von der letztgenannten Arbeit ab, so ergibt sich sowohl aus den von *Kramer, Tisdall* und *Howland* mitgeteilten, wie auch aus den von *Gerstenberger* gefundenen Zahlen, daß bei Kindern eine irgendwie sichere Verminderung des Kalkspiegels im Blut bei Pneumoniefieber nicht vorhanden ist, während beim Erwachsenen — wie erwähnt — von *Jansen* im Stadium der pneumonischen Infiltration (also im Fieber) eine Hypokalkämie, und später, im Stadium der Lösung, eine Hyperkalkämie gefunden wurde.

Nun ist von vornherein klar, daß Untersuchungen des Blutchemismus bei Pneumonie immer etwas Besonderes haben und nicht ohne weiteres mit den Verhältnissen bei anderen Fieberzuständen verglichen werden können. Denn bei der Pneumonie findet sich ein mehr oder weniger großes Exsudat, das einen gewissen Kalkgehalt hat, und dessen Entstehen und Vergehen nicht spurlos am Blutkalk vorbeigehen wird. Jedenfalls wird man selbst beim Befund einer Hypo- oder Hyperkalkämie nie wissen, was auf das Konto des Exsudats und was auf das des Fieberzustandes bzw. der diesen begleitenden Störung der vegetativen Regulation zu beziehen ist.

So wird man also gut tun, zum Studium *febriler* Einflüsse auf den Blutchemismus möglichst andere fieberhafte Infekte zu wählen als gerade die Pneumonie. Außerdem wird man sich, worauf wir schon früher hinwiesen, nicht mit Stichproben begnügen dürfen, sondern eine möglichst kurvenmäßige Darstellung etwaiger Veränderungen anstreben müssen.

Damit kommen wir zu unseren **eigenen Untersuchungen,** deren Ergebnisse durch die beigegebenen Abbildungen klargemacht werden.

Versuch I. Betrachtet man die *erste Abbildung* und auf dieser *die Kurve des Kalkspiegels,* so sieht man deutliche Veränderungen desselben im Verlauf der Infektion. Sie äußern sich:

1. in einem *Anstieg des Serumkalks.* In gesunden Tagen hat dieses Kind (und die erste Untersuchung fällt noch in eine Zeit, die man als gesund bezeichnen kann) einen Kalkspiegel von 10 mg-%. Unter dem Einfluß des Infektes steigt er auf 12 und 12,4; er erfährt also eine Steigerung ins Krankhafte. Denn die obere Grenze der Norm liegt nach den früher erwähnten Angaben der Literatur bei 11,5 mg-%. Wir haben somit den Zustand der Hyperkalkämie vor uns.

2. Die zweite bemerkenswerte Tatsache ist, daß *die wesentlichsten Veränderungen schon im Inkubations- bzw. Prodromalstadium liegen.* Das letztere verläuft hier etwas abweichend von der Regel. Meist folgen ja auf den Tag des Infektes 10 erscheinungslose Tage und dann 4 Tage der Prodrome, ehe am Abend des 14. oder Morgen des 15. Tages der Ausschlag herauskommt. Zuweilen jedoch verkürzt sich die eigentliche Inkubationszeit und verlängert sich dafür die Prodromalzeit auf 6 oder 7 Tage. Das war zufällig hier der Fall. Und gleichzeitig nun mit dem Beginn der Prodrome, d. h. am 8. Tage post infectionem, ging der Blutkalk in die Höhe.

Die Hyperkalkämie ist jedoch in diesem Falle in der Hauptsache eine Erscheinung der Inkubations- und Prodromalzeit. Denn im zweiten Teile der Erkrankung, im Stadium des *hohen* Fiebers und des Ausschlags, ist sie nicht mehr in so reiner Form vorhanden wie anfangs. Sondern hier finden sich schwankende Werte: an drei der untersuchten Tage zwar auch ein etwas oberhalb der Norm liegender, an zwei Tagen (13. und 16. Tag) aber ein auffallend niedriger Wert. Wir haben also in der zweiten Hälfte der Krankheit nicht mehr eine in einer bestimmten Richtung — eben zur Hyperkalkämie hin — erfolgende Störung vor uns, sondern eine Störung schlechtweg, ein Schwanken der Blutkalkwerte teils oberhalb, teils unterhalb der Norm, wobei besonders bemerkenswert ist, daß diese Störung sich *bis in die fieberfreien Tage der beginnenden Rekonvaleszenz hinein* erstreckt.

Versuch II. Im zweiten Versuch sind die Veränderungen wenig ausgesprochen. Aber soviel läßt sich mit aller Bestimmtheit sagen, daß eher *eine Tendenz zur Hyperkalkämie* als eine solche zur Hypokalkämie vorliegt.

Versuch III. Im dritten Versuch sind die Veränderungen am deutlichsten. Man muß sich hierbei erinnern, daß laut Krankengeschichte (auf S. 182) eine Doppelinfektion mit Masern und Impffieber vorlag, was von vornherein doppelt deutliche Ausschläge erwarten ließ. Das trat auch ein. Das Kind hatte sowieso schon einen sehr hohen, dicht an der oberen Grenze des Normalen gelegenen Kalkspiegel von 11,4 mg-%. Die Infektion steigerte ihn bis auf 14,8 am 4. und 6. Tage. Die Temperatur war dabei noch völlig normal. Als sie sich am 7. Tage zum leichten Initialfieber erhob, war der Kalkspiegel mit 13,6 schon auf dem Wege des Rückgangs. *Wiederum haben wir also hier die Hyperkalkämie, und wiederum liegt diese in der Haupt-*

sache in der klinisch noch gänzlich erscheinungslosen Inkubationszeit.

Mit dem Anstieg der Temperatur zum eigentlichen hohen Impffieber sehen wir dann denselben Vorgang wie im Versuch I, nämlich einen Abfall des hohen Blutkalkwertes, der bis unter die Norm heruntergeht (0,092 mg am 8. Tage).

An diesem Versuch läßt sich übrigens sehr gut die völlige Unzuverlässigkeit der von uns schon früher abgelehnten Methode der Untersuchung mit gelegentlichen Stichproben dartun. Man würde in diesem Fall sehr wahrscheinlich an den Tagen des eigentlichen Impffiebers, nämlich am achten oder neunten Tage, untersucht haben, und würde gefunden haben, daß der Kalkspiegel 9,2 und 11,2 mg-% betrage und würde geschlossen haben, daß im Impffieber der Kalkspiegel normale Werte betr. eine leichte Tendenz zu Hypokalkämie zeige. Die bemerkenswerteste Veränderung aber, nämlich die Hyperkalkämie des Inkubationsstadiums würde der Feststellung überhaupt entgangen sein.

Wer die Kurve des Blutkalkes auf Abb. 3 betrachtet, wird bemerken, daß sich am Ende der Kurve — nach dem oben erwähnten Abfall des Blutkalkwertes — nochmals eine Steigerung desselben bemerkbar macht. Ihr Höhepunkt fällt bemerkenswerterweise nicht mit dem Höhepunkt des — nunmehr einsetzenden — Masernfiebers zusammen, sondern liegt wieder im Stadium der Prodrome. Diese erneute Steigerung läßt eine doppelte Deutung zu: entweder handelt es sich um jene initiale Hyperkalkämie, die schon das Impffieber einleitete und nun beim Masernfieber dasselbe tut, oder es handelt sich um die Störung der Blutkalkwerte, wie wir sie schon, wenn auch nicht so deutlich, in Fall I sahen, und die einfach der Ausdruck der in die Blutkalkkurve hineingebrachten Störung ist, die — wie ein Pendelschlag — mit Ausschlägen nach der einen und nach der anderen Seite hin allmählich ausklingt.

Es erhebt sich nun die Frage, ob sich die Veränderungen des Kalkspiegels irgendwie deuten lassen.

Wir haben schon einleitend bemerkt, daß diese ganzen Untersuchungen die Fortsetzung früherer Fieberstudien[1]) sind, bei denen sich unter anderem bezüglich des Kalk*stoffwechsels* im Fieber ergeben hatte, daß die Retention desselben im Inkubationsstadium noch ungestört vor sich geht, daß hingegen im eigentlichen Fieberzustand die Retention vermindert ist, und zwar infolge einer gesteigerten Abgabe von Kalk durch den Kot. Die Frage, wie diese erhöhte Ausfuhr zustande komme,

[1]) *Birk*, loc. cit. Beihefte zum Jahrb. f. Kinderh. 1926.

mußten wir offen lassen. Wir schrieben damals, ob sie „der Ausdruck einer Störung des *Kalkansatzes* ist, bei der der Körper den in normaler Menge resorbierten Kalk wieder abgibt, oder der einer *Resorptionsstörung*, bei der der in der Nahrung zugeführte Kalk gar nicht richtig aufgesaugt wird, oder um was es sich sonst handelt, läßt sich mit Sicherheit nicht entscheiden“. Heute können wir sagen, daß eine Resorptionsstörung wohl sicherlich nicht in Betracht kommt. Vielmehr deutet unser Befund eines erhöhten Kalkspiegels im Blut darauf hin, daß die Gründe der verschlechterten Kalkretention jenseits der Darmwand, im Blut und in den Geweben, zu suchen sind.

Eine gewisse Unstimmigkeit zwischen den damaligen und unseren jetzigen Befunden könnte man darin erblicken, daß wir im Stoffwechselversuch die Störung im *Fieber*stadium und jetzt in der *Inkubations*zeit fanden. Indessen erklärt sich das zwanglos aus den Ausscheidungsverhältnissen: für die Erdalkalien bildet der Darm den Ort der Ausscheidung, und dieser Weg ist natürlich länger als der über die Nieren. So kommt der im Inkubationsstadium mobilisierte Kalk erst im Fieberstadium zur Ausscheidung.

Etwas Weiteres aber über die Herkunft des vermehrt im Blut auftretenden Kalks und über den Sinn dieser Erhöhung des Kalkspiegels läßt sich — mit Sicherheit wenigstens — nicht sagen. Es sind verschiedene Möglichkeiten, an die man denken könnte, vorhanden: es könnte sich um den Einstrom von Kalk vom Darm her handeln — das kommt hier natürlich nicht in Betracht. Es könnte sich um den Abstrom von Kalk aus irgendwelchen krankhaft veränderten Geweben handeln — das Beispiel dafür ist die Hyperkalkämie bei der Aufsaugung pneumonischer Infiltrate beim Erwachsenen *(Jansen)* — auch das kommt hier nicht in Frage. Es kann sich drittens um eine toxische Reizung des den Kalkstoffwechsel regulierenden nervösen Zentrums handeln, die zur pathologischen Erhöhung des Blutkalks führt, und es kann sich viertens um einen bloßen der Aufrechterhaltung normaler Blutzusammensetzung dienenden Regulierungsvorgang handeln, für den der Körper aus seinen großen Kalkreservoirs im Skelett für das Blut und die Gewebe größere Kalkmengen zur Verfügung stellt, die dann später ausgeschieden werden.

Phosphor.

Was die Veränderungen des Blutphosphors anbetrifft, so muß vorausgeschickt werden, daß zu unterscheiden ist zwischen dem in organischer und dem *in anorganischer Bindung vorkommenden.* In den folgenden Ausführungen handelt es sich stets um den letzteren.

Weiter ist zu bemerken, daß Blutserum und Blutkörperchen einen verschiedenen Phosphorgehalt aufweisen. *Der des Serums, auf den sich unsere Bestimmungen beziehen, beträgt rund 5 mg-%.* Die Blutkörperchen dagegen enthalten etwa viermal so viel.

Von diesem Serumphosphor ist bekannt, daß bei *Rachitis* eine Verarmung daran im Blutserum (bis auf die Hälfte des Normalwertes herab) besteht. Bei *Spasmophilie* dagegen finden sich normale Werte.

Weiter haben nach den Angaben der Literatur *Brustkinder* einen höheren Serumphosphorgehalt als künstlich genährte Säuglinge.

Man erkennt aus diesen Angaben, die teils den Arbeiten von *György* [1]) und seinen Mitarbeitern, teils denen amerikanischer Forscher [*Kramer, Tisdall, Howland* u. a. [2])] entstammen, daß man bei der Auswahl von Versuchskindern für solche Experimente, wie wir sie im folgenden mitteilen, sehr vorsichtig sein muß.

Bezüglich des *Serumphosphors bei gesunden Säuglingen* nannten wir als normalen Durchschnittswert schon die Zahl von etwa 5 mg-%. Als Grenzwerte, die noch im Rahmen des Normalen liegen, nennen *György* und *Gottlieb* die Zahlen: 4,3 bis 6,6 mg-%, *Kramer, Tisdall* und *Howland:* 4,0—7,1 mg-%, wir selbst fanden: 5,8—6,6 mg-%.

Untersuchungen des Serumphosphors bei *fiebernden* Kindern sind, soweit wir sehen, nur von *Gerstenberger* und seinen Mitarbeitern [3]) gemacht worden. Ihre Versuche sind schon im vorigen Abschnitt erwähnt. Es handelt sich um pneumoniekranke Kinder. Da ihre Versuche — wenigstens auf den ersten Blick — nur schlecht mit den unsrigen übereinstimmen, so

---

[1]) *György*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 99. 1922. S. 7. — *György* und *Gottlieb*, Klin. Wschr. 1925. Jahrg. 2. S. 1303.

[2]) *Howland* und *Kramer*, Amer. Journ. of Dis. of Childr. 1921. Bd. 22. S. 105. — *Kramer, Tisdall* und *Howland*, Amer. Journ. of Dis. of Childr. 1921. Bd. 22.

[3]) loc. cit.

lassen wir ihre Ergebnisse hier etwas genauer folgen. Vergleichbar mit den unsrigen sind folgende 6 Versuche:

11 Monate altes Kind, im Fieber: 2,5 Phosph., nach Entfieberung 5,0, 6,3, 5,3.

10 Monate altes Kind, im Fieber nicht untersucht, unmittelbar nach Abfall des Fiebers: 2,5, später: 3,9.

14 Monate altes Kind, im Fieber: 3,4, hinterher: 5,3, 5,3.

14 Monate altes Kind, im Fieber: 3,2, hinterher: 4,4, 5,7.

9 Monate altes Kind, im Fieber nicht untersucht, am Tag nach der Entfieberung: 2,6, später: 4,6, 7,6.

20 Monate altes Kind, mit klinisch und röntgenologisch nachgewiesener Rachitis, trotzdem normaler P-Gehalt im Blut (bei wiederholten Untersuchungen).

Nach mehrwöchiger Beobachtung erkrankte das Kind an Bronchopneumonie. Dabei sank der Phosphorgehalt auf 2,5 mg-%. 2 Tage vor dem Tode: normaler P-Wert von 5 mg-%.

Alle Versuche stimmen also darin überein, daß die *Phosphorwerte im Fieber stark erniedrigt sind, daß sie auch unmittelbar nach Abfall des Fiebers noch sehr niedrig sind,* daß sie aber in der späteren Rekonvaleszenz bzw. in gesunden Tagen den Normalzahlen entsprechen.

Unsere eigenen Ergebnisse weichen nun davon in gewissen Beziehungen etwas ab. Denn wenn man einen Blick auf die graphische Darstellung wirft, so erkennt man, wie im allgemeinen — wenn auch nicht in jedem Stadium — eine Neigung zur *Erhöhung* der Phosphorwerte im Verlaufe des Infekts vorhanden ist.

Hinsichtlich der *Normalwerte* entsprechen allerdings auch unsere Zahlen den Werten von *Gerstenberger, György* u. a. An den jeweils ersten Tagen der einzelnen Versuche, wo die Blutzusammensetzung sicher noch nicht von der Infektion beeinflußt war, fanden wir 5,9 (1. Versuch), 6,5 (2. Versuch) und 5,8 mg-% (3. Versuch), also Werte, die innerhalb des Rahmens liegen, der nach oben hin bis zu 7,1 mg-% gehen kann. Sobald dann aber der Infekt wirksam wird im Körper, beginnt die Beeinflussung des Serumphosphors.

Im *ersten Versuch* (Masern) findet sich schon am 5. Tage nach erfolgter Infektion ein erhöhter Serumphosphorwert. Am 8. Tage wird sogar ein Wert von 8,0 erreicht. Später finden sich Werte von 7,5 und 7,3. Als dann am 15. Tage der Ausschlag herauskommt, und das Hauptfieber beginnt, ist der Phosphorwert des Blutserums schon wieder zur Norm zurückgekehrt.

Man sieht also, wie (in Übereinstimmung mit dem Kalzium) auch beim Phosphor die Hauptveränderungen in den *Anfang* der

Krankheit, in die Zeit der Inkubation und der Prodrome fallen, und wie die Veränderungen hauptsächlich wieder in einer *Erhöhung* des Blutphosphors bestehen.

Aber diese Steigerung des Blutphosphors macht nach einigen Tagen einem Rückschlag Platz. Die Werte sinken ab. Zwar nur für 1 oder 2 Tage, aber die Änderung ist doch unverkennbar. Sie ist auch, wie die nächsten Versuche zeigen, typisch.

Nach diesem Absinken kommt es noch einmal zu einem Anstieg über die Norm.

Insgesamt äußert sich die Wirkung des fieberhaften Infekts auf den Serumphosphor so, daß erst ein Anstieg, dann ein Abfall, dann ein neuer Anstieg und dann eine Rückkehr zur Norm erfolgt.

Im *zweiten Versuch* liegen dieselben Verhältnisse vor: wieder kommt es frühzeitig zur Erhöhung des Serumphosphors. Das Kind hat an sich schon einen etwas hohen Normalwert (6,5 mg-%). Sobald die ersten leichten Temperaturerhöhungen auftreten, steigt der Serumphosphor auf 7,5 am 8. Tage, auf 9,0 am 9., auf 8,0 am 11., auf 7,4 am 12. Tage. Wieder bestehen die Hauptveränderungen in einer *Steigerung des Serumphosphors*, und wieder liegen sie *im Anfang* der Infektion.

Aber man sieht auch hier wieder, wie auf den anfänglichen Anstieg des Serumphosphors ein Rückgang und sogar ein Absinken bis unter die Norm, allerdings nicht im postfebrilen Stadium, folgt (0,055 mg-% am letzten Tage).

Im *dritten Versuch* ist der gleiche Verlauf — wenigstens angedeutet — zu erkennen: die *anfängliche Erhöhung des Serumphosphorwertes* ist hier nicht sehr ausgesprochen, jedenfalls bei weitem nicht so deutlich wie in den früheren Versuchen. Der Normalwert beträgt 5,8 mg-%, der höchste Wert am 7. Tage nach der Infektion nur 6,2 mg-%. Hierauf folgt der Rückschlag: vom 8. Tage an, wo das Fieber höher geht und sich 8 Tage lang hoch erhält, *sinken die Phosphorwerte unter die Norm ab:* bis auf 3,8 am 11. und am 15. Tage.

Die Ergebnisse aller drei Versuche stimmen grundsätzlich also überein und bestehen darin, daß

1. schon in der Inkubation bzw. im Prodromalstadium des Infekts sich Veränderungen nachweisen lassen, und daß

2. diese in einer Erhöhung des Serumphosphors bestehen, die im ersten Versuch (bei Masern) am 5. Tage, im zweiten Versuch (bei Impffieber) am 8. Tage post infectionem nachweisbar

wird, während im letzten Versuch die Erhöhung nur angedeutet ist.

3. In allen Versuchen bleibt es aber nicht bei dieser Erhöhung, sondern nach wenigen Tagen kommt es zu einem Rückschlag, d. h. zu einem Wiederabsinken der erhöhten Werte zur Norm oder unter die Norm.

Im ersten Versuch kam es nach diesem Absinken noch einmal zu einer zweiten Erhöhung der Werte.

Irgendeine Beziehung zum Temperaturverlauf besteht nicht. Die Störung des Serumphosphors verläuft ganz selbständig, sie beginnt schon vor dem Fieber und reicht auch noch in das postfebrile Stadium hinein.

Eher scheint eine Beziehung zur *Schwere der Krankheit* zu bestehen. Denn in den beiden leichten Fällen (1 und 2) überwog mehr die Steigerung des Serumphosphors im Beginn der Erkrankung, während in dem schweren dritten Fall diese gar nicht recht zur Entwicklung kam, sondern gleich dem Absinken des Wertes unter die Norm Platz machte. Diese subnormalen Werte lagen ziemlich tief (0,038 bei einem Normalwert von 0,058) und währten auffallend lange, vom 8. bis zum 15. Tage der Erkrankung.

Durch dieses letzte Ergebnis werden unsere Befunde denen von *Gerstenberger* genähert. Dieser hat — wie oben erwähnt — sowohl im Fieber selbst wie unmittelbar nach demselben durchweg stark *erniedrigte* Phosphorwerte gefunden.

Wenn in unseren eigenen Versuchen dagegen mehr von *erhöhten* Phosphorwerten die Rede ist, so hängt das einmal damit zusammen, daß *Gerstenberger* schwere Pneumonien untersuchte, während unsere zwei ersten Fälle (in denen die Erniedrigung des Serumphosphors am wenigsten in Erscheinung tritt) einfache, unkomplizierte Erkrankungen an Masern und Impffieber waren, also ziemlich leichte Fälle, bei denen im allgemeinen — wie es scheint — mehr die initiale Erhöhung des Phosphors als die finale Senkung desselben zur Erscheinung kommt.

Zweitens konnte *Gerstenberger* den Befund der initialen Steigerung des Serumphosphors schon deswegen nicht erheben, weil er Pneumonien untersuchte, die bekanntlich gar nicht mit einem Inkubations- und Prodromalstadium einhergehen, das sich mit dem bei Masern und bei Impffieber vergleichen ließe.

Drittens besteht die Möglichkeit, daß sich bei Pneumonien gewisse Besonderheiten finden. Die anatomischen Verände-

rungen sind ja ganz andere als bei Masern oder bei der Impfung, und es wäre vorstellbar, daß sich zu den Veränderungen des Blutchemismus, die durch das Fieber und die Infektion bedingt sind, noch solche hinzugesellen, die durch die Bildung und die spätere Wiederaufsaugung der pneumonischen Exsudate veranlaßt werden.

Es bleibt uns nun noch übrig, diese Veränderungen im Blutchemismus mit jenen Befunden in Beziehung zu bringen, die der eine von uns (*Birk*) in seinen *Stoffwechselversuchen* erhoben hatte. Auch in diesem hatte sich ergeben, daß der Phosphorstoffwechsel ***bereits im Inkubationsstadium*** mit betroffen war, und zwar im Sinne einer *Verschlechterung* der Retention. Der gleiche Befund war von ***Malmberg*** erhoben worden.

Es kann kein Zweifel sein, daß die verschlechterte Retention des Stoffwechselversuchs die Folge der Erhöhung des Blutphosphors ist. Der Sinn und die Bestimmung des letzteren ist ja die Regulierung der Gewebsreaktion. Der hierzu vom Körper aus seinen Depots zur Verfügung gestellte Phosphor wird, wenn er seine Aufgabe erfüllt hat, ausgeschieden. Daher die Steigerung der Phosphorabgabe, die ihrerseits zur Schädigung der Retention führt. Daß dieser Vorgang sich im Stoffwechselversuch bereits in der Inkubation auswirkt (im Gegensatz zum Kalk, wo die Schädigung erst nach der Inkubationszeit in Erscheinung tritt) rührt daher, daß der Phosphor durch die Nieren, also auf dem schnellsten Wege ausgeschieden wird, während der Kalk den langsameren Weg über den Darm geht.

Im eigentlichen Fieberstadium waren die Ergebnisse des Stoffwechselversuchs verschieden. In der Regel kam es zu Phosphorverlusten. Aber in zwei Fällen fanden wir eine Verbesserung der Bilanz. Das gleiche haben andere Autoren gefunden. Insbesondere hat man bei Pneumonien bald mal Phosphorverluste und erhöhte Phosphorretentionen erhalten. Man hat infolgedessen geschlossen, daß der Phosphor seine eigenen Wege gehe. „Wahrscheinlich" — so schreibt *Morawitz* — „kann die Phosphorausscheidung bei derselben Krankheit bald in diesem, bald in jenem Sinne verändert sein." Ob das in dieser Formulierung richtig ist, ist fraglich. Denn alle bisherigen Phosphoruntersuchungen lassen nicht nur die Inkubationszeit unberücksichtigt, sondern begnügen sich auch meist nur mit Stichproben. Aber etwas Richtiges ist wohl daran. Das lehren ja schon unsere eigenen, einander gegensätzlichen Ergebnisse.

[1]) *Morawitz* in Oppenheimers Handb. d. Biochemie. IV. 2. S. 329.

In unseren jetzigen Versuchen erhielten wir im eigentlichen Fieberstadium entweder normale oder verminderte Werte für den Blutphosphor. Es ist demnach anzunehmen, daß die Retention entweder normal oder erhöht war.

Kalium.

Das Kalium hat in den letzten Jahren eine große Bedeutung gewonnen, weil es durch die Untersuchungen von *Kraus* u. a. über die Bedeutung der Elektrolyte für den Ablauf der vegetativen Leistungen des Körpers zusammen mit dem Kalzium stark in den Vordergrund geschoben wurde.

Kaliumbestimmungen des Blutes sind aber gleichwohl beim Erwachsenen wie auch beim Säugling nur von wenigen Untersuchern gemacht worden.

Nach unseren eigenen Versuchen beträgt der *normale Gehalt des Blutes an Kalium* durchschnittlich 21 mg-% (im Versuch 1 und 2 = 20 mg, im Versuch 3 = 22 mg-% an den jeweiligen ersten Versuchstagen).

Von anderen Autoren, soweit sie mit moderner Methodik arbeiteten, wurden folgende Werte gefunden:

Von *Mc Callum* (1917): 19—21, durchschnittlich 20; von *Cramer* und *Tisdall* (1921): 18—21,3, durchschnittlich 19,8; von *Myers* und *Short*[3]) (1921): bei Erwachsenen 14—18, durchschnittlich 17; von *Kylin*[4]) (1927): ebenfalls bei Erwachsenen 18—24, durchschnittlich 21 mg-%.

Man sieht, daß unsere Ergebnisse gut mit den Zahlen der anderen Autoren übereinstimmen, abgesehen von den Zahlen von *Myers* und *Short.*

Über *Veränderungen des Kaliumgehaltes im Fieber* gibt es keine Untersuchungen bei Säuglingen. Bei Erwachsenen haben *Kramer* und *Wilkins*[5]) einige — ziemlich nichtssagende — Untersuchungen gemacht: sie fanden bei Puerperalsepsis 19,2, bei Pyelitis 18, bei Pneumonie 17,7 und 20, bei Tonsilitis 23,0, bei Scharlach 20,3 — wie man sieht: alles Werte, mit denen sich gar nichts anfangen läßt.

Eine zweite Untersuchungsreihe stammt von *Kylin:*

---

[1]) *Mc Callum*, College of physikians. 1917. Bd. 39.

[2]) *Kramer* und *Tisdall,* Amer. Journ. of biolog. Chemistry. 1921. Bd. 48. S. 339.

[3]) *Myers* und *Short,* ebendort.

[4]) *Kylin,* Akta medic. skandinav. Suppl. XIX.

[5]) *Kramer* und *Wilkins,* Studies an the potassiunconkut of Human-Serum. Archives of the internation. Medicin. 1923. Bd. 31.



Kalium bei Erwachsenen

	im Fieber	ohne Fieber
H.	22,3	22,9
W.	25,8	19,7
L.	26,5	20,0
J.	22,4	22,9
Fr.	23,1	21,7
P.	23,0	16,5
E.	16,3	18,7

In 4 Fällen ist also der Kaliumgehalt des Blutes im Fieber höher als ohne Fieber, in 1 Fall ist er im Fieber niedriger, und in 2 Fällen bleibt er sich etwa gleich.

Wenn wir nun zu unseren *eigenen Untersuchungen* übergehen, so sind die Ergebnisse folgende:

In Versuch 1 und 2 sieht man, wie es mit dem Beginn des Initialfiebers zu einer Erhöhung des Kaliumgehaltes im Blut kommt. Aber beide Male ist die Erhöhung so gering, daß sie noch im Rahmen der normalen Schwankungen liegt. Man spricht vielleicht besser nicht von Erhöhung, sondern nur von einer Tendenz dazu, und legt mehr den Ton darauf, daß die Tendenz nicht in der Richtung einer Senkung des Kaliumspiegels ging. In beiden Fällen ist bemerkenswerterweise die Neigung zum gesteigerten Kaliumgehalt wieder im *Anfangs*stadium der Erkrankungen vorhanden.

Im dritten Fall sind die Veränderungen sehr viel deutlicher, hier kommt es zuerst zu einer Verminderung des Kaliumgehaltes, dann zu einer kurzen, aber starken Erhöhung, und dann erneut zu einer Verminderung. Wir sehen hier also wieder das Auf und Ab der Veränderungen, dem wir schon beim Kalk und Phosphor begegneten. Wir sehen weiter, wie auch hier wieder die Veränderungen schon vor dem Anstieg der Temperaturkurve einsetzen.

Es ist nun notwendig — aus Gründen der bereits erwähnten „Elektrolytkonstellation" — das Kalium zum Kalzium in Beziehung zu setzen[1]).

Wir wollen nicht näher auf diese Untersuchungen eingehen. Sie gehen auf die *Jacques Löb*schen Versuche über die Wirkung verschiedener Salzlösungen auf Funduluseier zurück, die ja in der Kinderheilkunde von jeher mit Vorliebe zitiert werden. Später hat man die Ionenwirkung an Bakterien und an Froschherzen studiert und hat dabei die eigenartige Gegensätzlichkeit zwischen Kalium und Kalzium gefunden. Am Herzen, im

[1]) *Kraus* und *Zondeck*, Klin. Wschr. Jg. 3. Nr. 17.

Magendarmkanal, an der glatten Muskulatur der Blase, des Uterus und der Gefäße, auch am quergestreiften Muskel — überall läßt sich *im Tierversuch* die Gegensätzlichkeit zwischen Kalium- und Kalkwirkung nachweisen. Das Übergewicht der Kaliumionen wirkt sich in einer Vagusreizung, das der Kalkionen in einer Sympathikusreizung aus. Die Regulierung geschieht vom vegetativen Zentrum aus. Ist dieses gestört, so drückt sich das auch in einer Störung der Elektrolytkonstellation aus.

Hieraus ergeben sich die Beziehungen zum Fieber, denn das Fieber ist eine Störung im vegetativen Zentrum und müßte — sofern die Ergebnisse des Experiments auch für den menschlichen Körper Gültigkeit haben — zu einer irgendwie charakteristischen Veränderung der Elektrolytzusammensetzung des Blutes führen.

In praxi darf man sich allerdings keinen allzu großen Hoffnungen hingeben, denn die Untersuchungen auf Elektrolytveränderungen bei anderen vegetativen Störungen sind ziemlich ergebnislos geendet. Bei Diabetes, Hypertonie, Asthma, sogar bei Verabreichung eines den Sympathikotonus so augenfällig beeinflussenden Mittels wie Adrenalin konnte eine einwandfreie Beeinflussung des Verhältnisses K : Ca im Blut nicht gefunden werden[2]).

Normalerweise beträgt nach *Kylin* das Verhältnis K : Ca = 2. Ca ist zweiwertig, K einwertig, also wird sich die Menge des K zu der des Ca wahrscheinlich wie 2 : 1 verhalten. Bei gesunden Erwachsenen fand *Kylin* auch tatsächlich einen Mittelwert von 1,98. Die Grenzwerte lagen bei 1,70 bzw. 2,15.

In unseren eigenen Fällen lagen die Normalwerte etwa in der gleichen Höhe: Versuch 1 = 2,0, 2 = 2,67, 3 = 1,9.

Wir haben nun in der Weise, wie es *Kylin* vorgeschlagen hat, das Verhältnis K : Ca in unseren Versuchen berechnet und sind zu folgenden Zahlen gekommen:

K : Ca.

M. (Masern)	M. (Impffieber)	Mo. (Masern u. Impffieber)
2,0	2,17	1,9
1,9	1,92	1,5
1,7	2,2	1,35
1,78	1,9	1,48
1,83	1,9	2,28

[1]) *Zondeck*, Klin. Wschr. 1923. S. 342.

[2]) *Brems*, Akta medic. Skandin. Bd. 16. 1927. S. 473.

K : *Ca*.

M. (Masern)	M. (Impffieber)	Mo. (Masern u. Impffieber)
1,83	**2,2**	**2,15**
2,4	**1,85**	**2,13**
1,9	1,85	**1,71**
2,17	—	**1,68**
1,85	—	—
2,03	—	—

Die fett gedruckten Werte sind diejenigen während des Fiebers.

Irgend etwas Typisches vermögen wir aus diesen Zahlen nicht herauszulesen.

Natrium.

Der Gehalt des Blutserums an Natrium beträgt nach *Kramer* und *Tisdall*[1]) zwischen 3,23 u. 3,5, durchschnittlich also 3,36 mg Na. Wir selbst fanden als *normale Werte* im Versuch 1: 3,0, im Versuch 2: 3,2, im Versuch 3: 2,9 mg, im Durchschnitt also 3,03 mg. Die Grenzen nach oben und unten liegen somit bei 3,5 und bei 2,9 mg.

Im Fieber erfuhr der Natriumgehalt folgende Veränderungen: im Versuch 1 blieb es zunächst verhältnismäßig lange unbeeinflußt. Erst 2 Tage vor Ausbruch des Masernausschlags, also zu einer Zeit, wo bei anderen Mineralien (z. B. beim Kalk) die Veränderungen schon wieder vorüber waren, setzten sie beim Natrium ein, und zwar in Gestalt starker, wenn auch ungleichmäßiger *Erhöhungen:* 3,75 am 13. Tage, 3,5 am 16. und 4,0 am 18. Tage. Die Veränderungen überdauerten also den eigentlichen Fieberzustand.

Im Versuch 2 ließen die Veränderungen nicht so lange auf sich warten: Nach einer leichten Schwankung nach unten kam es am 5. Tage auch hier zu einer Erhöhung des Natriumwertes, die bis zum Fieberabfall erhalten blieb.

Im Versuch 3 machte sich wieder die Doppelinfektion von Masern-Impffieber bemerkbar, die das — in den zwei ersten Versuchen übereinstimmende — Verhalten des Natriums störte. Anfangs zwar war die Beeinflussung die gleiche wie in jenen Versuchen: es kam zur Erhöhung des Natriumwertes. Aber als die Temperatur sich zum eigentlichen Impffieber erhob, sank der Natriumwert ab, in sehr bemerkenswerter, auf der graphischen Darstellung deutlich erkennbarer Gegensätzlichkeit zum Kalium. In dem nun folgenden Prodromalstadium der Masern blieb der Natriumwert dann normal.

[1]) *Kramer* und *Tisdall*, loc. cit.

Kochsalz.

Von dem Chlorgehalt des Blutes ist bekannt, daß er wohl die größte Veränderlichkeit zeigt. Kommt es doch schon nach jeder Nahrungsaufnahme infolge Einsetzens der Magensaftabsonderung zur Senkung des Chlorspiegels im Blut, wie für den Säugling hauptsächlich von *Scheer*[1]) gezeigt worden ist. Mit dem weiteren Ablauf der Magenverdauung stellen sich dann allmählich die normalen Verhältnisse wieder her. So besteht also physiologischerweise ein ständiges Auf und Ab, ein Vorgang, dem wir in unseren eigenen Versuchen dadurch Rechnung getragen haben, daß wir die Kinder stets bei leerem Magen untersuchten.

Neben diesen Schwankungen gibt es Unterschiede im Chlorgehalt zwischen roten Blutkörperchen und dem Serum bzw. dem Plasma. Unter bestimmten Verhältnissen, z. B. unter dem Einfluß der sinkenden CO_2-Spannung im Blut, kommt es zum Abwandern von Cl-Ionen aus dem Plasma in die Blutkörperchen hinein.

Man hat, um von solchen Schwankungen unabhängig zu sein, empfohlen, den Chlorgehalt im Serum zu bestimmen. Für unsere Zwecke schien uns das nicht notwendig zu sein. Wir haben deshalb den Cl-Gehalt im Gesamtblut bestimmt, was den großen Vorteil bietet, daß man dazu weniger Blut braucht. Um einen Anhalt zu gewinnen, wie groß die Unterschiede im NaCl-Gehalt zwischen Gesamtblut und Blutserum sind, machten wir einige vergleichende Bestimmungen bei Säuglingen (in nüchternem Zustand) und fanden:

NaCl im Gesamtblut	im Serum
478	601
495	635
472	599
499	665
500	668

Der NaCl-Gehalt des Serums ist also höher als der des Gesamtblutes, und die Unterschiede sind — wie man sieht — recht beträchtlich.

Aber diese Unterschiede spielen für die Frage, die uns hier interessiert, keine so große Rolle. Denn für uns kam es weniger darauf an, unsere Befunde zu denen anderer Autoren in Parallele zu setzen, als vielmehr darauf, sie unter sich zu ver-

[1]) *Scheer,* Jahrb. f. Kinderh. 1920. Bd. 91. S. 347.

gleichen, also die Ergebnisse, die *im* Fieber gewonnen waren, mit denen vor und nach dem Fieber zu vergleichen.

Was nun die Veränderung des *Chlorstoffwechsels im Fieber* anbetrifft, so lautet das Urteil im allgemeinen dahin, daß der Körper im Fieber Kochsalz zurückhalte, und daß er es nach dem Fieber in vermehrter Menge freigebe. Diese Meinung gründet sich auf alte Beobachtungen bei Lungenentzündungen, wo tatsächlich sehr oft eine solche vorübergehende Kochsalzspeicherung gefunden worden ist. Aber sie ist keine gesetzmäßige Erscheinung. Man hat oft genug bei fieberhaften Infekten wie bei Malaria (*Hitzig*), bei Typhus (*Moraszewski*), ja selbst bei Lungenentzündungen das Gegenteil, nämlich Kochsalzverluste im Fieber gefunden. Die Verhältnisse liegen also so, daß man in Fieberzuständen bald mal eine Kochsalzspeicherung und bald mal Kochsalzabgaben finden kann, sogar bei der gleichen Krankheit. Schließt man von diesen Befunden auf das Verhalten des Kochsalzspiegels im Blut (der ja die Zwischenstation bildet) zurück, so kommt man vermutungsweise zu dem Schluß, daß der Kochsalzspiegel bald mal erhöht und bald mal erniedrigt sein wird.

Soweit *bei Kindern* Stoffwechselversuche über das Verhalten des Chlors vorliegen, haben sie ebenfalls zu gegensätzlichen Ergebnissen geführt. *Birk* fand in der überwiegenden Mehrzahl seiner Fälle (9mal unter 10 Versuchen) eine *erhöhte* Chlorretention im Fieber. *Malmberg*[1]) dagegen stellte stets eine *verminderte* Chlorretention fest. Beide Autoren konnten aber übereinstimmend nachweisen, daß die Veränderungen im Chlorstoffwechsel regelmäßig schon in der Inkubationszeit einsetzen (von leichten Infekten, die sich in diesem Stadium noch nicht auswirken, abgesehen). Schließt man auch von diesen Befunden auf den Blutkochsalzspiegel zurück, so wird man wieder bald mal einen erhöhten, bald einen erniedrigten Stand erwarten dürfen

Bisher ist der *Kochsalzgehalt des Blutes* (bzw. des Blutserums) nur von *Malmberg* untersucht worden. Er fand im Impffieber eine Herabsetzung des Kochsalzspiegels im Blut und damit Hand in Hand gehend ein Absinken des Kochsalzgehaltes im Harn. Bemerkenswert ist, daß die Senkung des Kochsalzspiegels schon einsetzte und ihren tiefsten Stand erreichte im (niedrigen) Initialfieber, während zur Zeit des nachfolgenden

[1]) *Malmberg*, Über den Stoffwechsel des gesunden, natürlich ernährten Säuglings usw. Akta pädiatric. 1923. Bd. 2. S. 209.

hohen, eigentlichen Impffiebers sich bereits die Rückkehr zur Norm anbahnte und vollzog.

Wir lassen nun zunächst unsere eigenen Versuche folgen:

Der *Versuch 1* zeigt zwei unter sich erheblich verschiedene Perioden. Betrachten wir zunächst die erste: Der Normalwert am 1. Tage beträgt 0,486. Die Werte der nächsten Tage liegen etwas niedriger, aber wohl noch im Rahmen des Physiologischen. Immerhin kommt eine gewisse *Neigung zur Erniedrigung* (die in den nächsten zwei Versuchen in diesem Stadium ganz offenkundig ist) auch hier zum Vorschein. Im allgemeinen aber sind die Unterschiede an den einzelnen Tagen gering, und die Kurve zeigt eine ziemliche Gleichförmigkeit. Das ändert sich in der zweiten Periode.

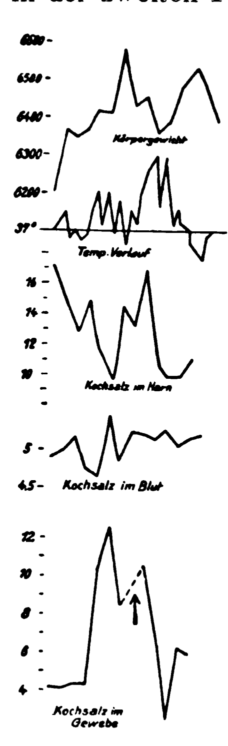


Abb. 4.

Mit dem Anstieg der Temperatur zu dem niedrigen Fieber des Prodromalstadiums geht der *Kochsalzspiegel in die Höhe* und nimmt zugleich den Charakter des stark Unregelmäßigen an. Ein Blick auf die Kurve zeigt das zur Genüge. Da die Gewichtskurve in diesen Tagen einen starken Auftrieb zeigt, ist es wahrscheinlich, daß das Blut sein Kochsalz mitsamt der entsprechenden Menge Wasser ins Gewebe abströmen ließ.

Der *Versuch 2* betraf dasselbe Kind, diesmal im Impffieber. Die Veränderungen des Blutkochsalzspiegels werden in diesem Versuch dadurch klarer, daß wir neben den Bestimmungen im Blut noch über solche im Gewebe und im Harn verfügen. Auf Abbildung 4 sind diese Veränderungen kurvenmäßig zueinander und zum Gewichts- und Fieberverlauf in Beziehung gesetzt. Die Kochsalzbestimmungen im Gewebe und im Harn sind von Herrn Privatdozent *Dr. Beck* gemacht, der sie uns freundlicherweise zur Verfügung stellte. Soweit sie in der Gewebsflüssigkeit gemacht wurden, geschahen sie nach der von der Tübinger medizinischen Klinik angegebenen Methode: es wurden mit Kantharidenpflaster Blasen gezogen, deren Inhalt zur Bestimmung des Kochsalzgehaltes der Gewebsflüssigkeit diente.

Wenn wir nun zu dem Versuch selber übergehen, so macht sich der Einfluß der Infektion diesmal in der Weise bemerkbar, daß zunächst — mit dem Einsetzen des Initialfiebers — der *Kochsalzspiegel im Blut herunterging.* Diese, im vorigen Versuch nur angedeutete Erscheinung ist hier also in ausgesprochenem Maße vorhanden; sie ist, um das gleich vorwegzunehmen, auch im dritten Versuch zu erkennen. Was dieses Sinken des Blutkochsalzes zu bedeuten hat, lehrt ein Blick auf Abbildung 4: Der fallenden Kurve des Kochsalzes im Blut läuft die Kurve der Kochsalzausscheidung im Harn parallel. Es wird also weniger Kochsalz ausgeschieden. Was mit dem Kochsalz wird, deutet die Gewichtskurve an, die stark in die Höhe geht, offenbar infolge Kochsalz- und Wasserretention. In der Tat findet sich am Ende dieses Abschnittes ein hoher Kochsalzgehalt in der Gewebsflüssigkeit. Kochsalz und Wasser sind also in das große Reservoir des Gewebes, vor allem wohl in die Haut, abgeströmt.

Nach dieser ersten Periode kommt — wie im Versuch 1 — eine zweite, die durch einen *erhöhten Kochsalzgehalt* des Blutes gekennzeichnet ist. Die großen Schwankungen, die im vorigen Versuch vorhanden waren, fehlen jedoch hier, die Kurve verläuft ziemlich gleichförmig — von den ersten 2 Tagen abgesehen. Verursacht wird der hohe Kochsalzgehalt vermutlich dadurch, daß das Gewebe das retinierte NaCl wieder abgibt. Denn die Kochsalzkurve der Gewebsflüssigkeit fällt. Gleichzeitig steigt die Kochsalzausscheidung im Harn an, und das Ganze wird begleitet von einem Abfall des Körpergewichts, der als Abgabe retinierten Wassers zu deuten ist.

Aber auch jetzt ist die Norm noch nicht wieder hergestellt, denn der Kochsalzspiegel des Blutes ist immer noch erhöht, und die Gewichtskurve zeigt einen neuen Ausschlag nach oben.

Leider sind aber die Untersuchungen im Harn und in der Gewebsflüssigkeit nicht lange genug fortgesetzt, um sagen zu können, ob neue Schwankungen des Harn- und Gewebskochsalzes damit verbunden waren. Vermutungsweise läßt sich das aber bejahen.

Als sicheren Befund können wir aber feststellen, daß 1. der Kochsalzgehalt des Blutes gestört war, und daß 2. die Veränderungen schon lange vor dem eigentlichen hohen Fieber einsetzen.

Was die Beziehungen des Kochsalzspiegels zum Temperaturverlauf und zur Entwicklung der klinischen Symptome an-

betrifft, so sind sie gering, so gering, daß man geradezu den Eindruck hat, als ob überhaupt keine bestünden. Gemeinsam ist beiden natürlich die auslösende Ursache, der Infekt. Aber sobald dieser erfolgt ist, geht die klinische Störung ihren eigenen Weg, und die Veränderungen im Blut gehen ebenfalls den ihrigen. Von irgendeinem Zusammenhang zwischen beiden läßt sich nichts feststellen.

Gemeinsam ist beiden Störungen natürlich auch der Sitz, der im vegetativen Zentrum zu suchen ist. Hier sitzt sowohl die Störung der Wärmeregulation wie auch die der Regulierung des Wasser- und Kochsalzwechsels. Alle sonstigen Einzelerscheinungen: der veränderte Kochsalzspiegel im Blut, der Kochsalzgehalt des Harns, der der Gewebsflüssigkeit, auch das Steigen und Fallen des Wassers im Gewebe — all das sind Folgeerscheinungen dieser zentralen Störung.

Niedriger Kochsalzspiegel im Blut hat in diesem Versuch also die Bedeutung: sinkende Kochsalzausscheidung im Harn und steigender Abstrom ins Gewebe, während hoher Kochsalzspiegel gleichbedeutend ist mit Steigerung der Kochsalzausscheidung durch den Harn.

Der *dritte Versuch* war die Doppelinfektion mit Masern und Impfung. Sie bildete die schwerste Erkrankung unter den drei Versuchen. Es ist möglich, daß es mit letzterem Umstand zusammenhing, daß sich die Veränderungen in diesem Falle so entwickelten, wie man sie immer als typisch beschrieben findet, nämlich im Sinne einer *erhöhten Kochsalzretention im Fieber*. Wie auf der Abbildung zu sehen ist, sind die beiden ersten Tage noch normal. Der Kochsalzspiegel des Blutes liegt bei 577 und 578. Dann aber fängt die Infektion an, sich bemerkbar zu machen, indem ein langsames, aber stetig fortschreitendes Fallen des Kochsalzspiegels einsetzt, bis in der Zeit vom 8. bis 12. Tage die unteren Schwellenwerte zwischen 530 und 526 erreicht sind.

Betrachten wir diese Periode einmal genauer, so sehen wir, daß wiederum schon in der Inkubationszeit, und zwar noch im fieberlosen Stadium derselben, die Veränderungen beginnen daß sie gleichmäßig bis zu dem oben genannten Zeitpunkt (12. Tag) fortschreiten, ohne daß sich das eigentlich krankhafte Gutgehen im Körper selbst, also das Initialfieber der Impfung, das Impffieber auf seiner Höhe, sein Abfall, der Übergang zum Prodromalfieber der Masern irgendwie in der Kurve des Kochsalzspiegels im Blut markierte.

Man sieht auch hier die Bestätigung dessen, was wir über den vorigen Versuch sagten: daß die Störung im Kochsalzwechsel selbständig für sich verläuft, ohne Beziehungen zur Temperaturkurve und zu den krankhaften Veränderungen im Körper, mit denen sie nur die auslösende Ursache gemein hat.

Weiter sieht man, wie mit dem stetigen Absinken des Blutkochsalzspiegels ein ebenso stetiger *Anstieg des Körpergewichtes* einhergeht. Das ist selbstverständlich kein Wachstumsvorgang, sondern Wasserretention im Gewebe. Und man behauptet nicht zu viel, wenn man hieraus auch auf ein gleichzeitiges Abströmen von Kochsalz ins Gewebe schließt.

Auch in diesem Versuche ist von Herrn Dr. *Beck* für uns der Kochsalzgehalt im Harn bestimmt worden. Stellt man die Werte des Blutkochsalzes mit denen des Harnkochsalzes zusammen, wie es in der folgenden Zusammenstellung geschehen ist, so sieht man, wie auch im Harn das Kochsalz immer mehr abfällt, und wie ein Tiefstand des Blutkochsalzspiegels am 8. bis 12. Tage der gleichen Erscheinung im Harn entspricht.

	NaCl im Harn	NaCl im Blut		NaCl im Harn	NaCl im Blut
2. Tag . . .	1826	577	9. Tag . . .	770	530
3. „ . . .	1884	578	10. „ . . .	1142	533
4. „ . . .	1763	558	11. „ . . .	1071	542
5. „ . . .	1591	561	12. „ . . .	1215	526
6. „ . . .	1576	552	13. „ . . .	1004	573
7. „ . . .	1631	559	14. „ . . .	1003	587
8. „ . . .	1159	543	15. „ . . .	628	567

Also auch in diesem Fall bedeutet, genau wie im vorigen, der *Tiefstand des Kochsalzspiegels im Blut* ein *Sinken der Ausscheidung im Harn und ein Überströmen von Kochsalz ins Gewebe.*

Eine unbedingte, haarscharfe Übereinstimmung zwischen Blutkochsalz und Harnkochsalz findet sich übrigens in solchen Fällen nie. Das ist schon im vorigen Versuch zu bemerken, wenn man die Kurven des Blut- und des Harnkochsalzes vergleicht. Das trifft auch für diesen Versuch zu. Denn in den letzten 3 Versuchstagen steigt der Kochsalzspiegel wieder zur Norm an, aber die Kochsalzausscheidung im Harn bleibt im allgemeinen noch erniedrigt.

Das gleiche findet sich in dem Versuch von *Malmberg*, wo die Kochsalzausscheidung im Harn immer noch weiter fällt, obwohl die Kurve des Blutkochsalzspiegels schon wieder im Aufstieg begriffen ist. Erst 5 Tage später, nachdem die letztere umgebogen ist, macht die Kochsalzausscheidung im Harn kehrt.

Es scheint also ein normaler Vorgang zu sein, daß die Koch-

salzausscheidung im Harn sich erst in einem gewissen Zeitabstand vom Blutkochsalzspiegel ändert.

Zusammenfassung.

Es wurde in 3 Fällen, 1mal bei Masern, 1mal bei Impffieber und 1mal bei einer gleichzeitigen Infektion mit Masern und Impfung, fortlaufend der Gehalt des Blutes an Kalk, Natrium, Kalium, Phosphor und Kochsalz untersucht. Jede der genannten Substanzen erwies sich durch den Krankheitszustand als in Mitleidenschaft gezogen.

Im einzelnen betrachtet, zeigte das *Kalium* in den ersten beiden Versuchen, die als verhältnismäßig leichte Erkrankungen anzusehen waren, eine Neigung zur Erhöhung des Gehaltes im Blut. Beide Male begannen die Veränderungen im Blut schon vor dem Ausbruch der eigentlichen Krankheit. Der dritte, schwere Fall zeigte eine erheblich stärkere Beeinflussung: nämlich erst eine Abnahme des Kaliumspiegels, dann eine Steigerung und zum Schluß wieder eine Abnahme. Auch hier setzten die Veränderungen schon im Inkubationsstadium ein.

Beim *Natrium* war das gleiche der Fall, abgesehen von Versuch 1. Die Veränderungen bestanden in den 2 leichten Fällen in einer Erhöhung des Natriumspiegels, während im dritten, schwereren Fall eine stärkere Beeinflussung vorhanden war: erst ein Anstieg des Natriums, dann ein Sinken, dann ein erneuter Anstieg. Das Verhalten war in diesem Falle, wie ein Blick auf die Kurve zeigt, das umgekehrte als beim Kalium.

Auch der *Kochsalzgehalt* des Blutes zeigte starke Veränderungen. In allen drei Versuchen kam es anfangs zu einem mehr oder weniger ausgesprochenen Sinken des Kochsalzspiegels, das schon frühzeitig in der Inkubationszeit bzw. im Prodromalstadium einsetzte. In den 2 leichten Fällen schlug dann aber, sobald die ersten erhöhten Temperaturen einsetzten, die Kurve ins Gegenteil um und stieg an, während im dritten Fall die Abnahme immer weiter ging. Dieses gegensätzliche Verhalten entspricht den Befunden im Stoffwechselversuch, in dem sich wiederholt bei verschiedenen Untersuchern der Befund ergab, daß die sogenannte, vielfach als typisch angesehene „Chlorretention im Fieber" in Wirklichkeit durchaus nicht immer vorhanden war. Die gleichzeitige Untersuchung des Kochsalzgehaltes des Harns und der Gewebsflüssigkeit lieferte den Nachweis, daß ein niedriger Kochsalzspiegel im Blut gleichbedeutend war mit sinkender Kochsalzausscheidung im Harn und gesteigertem Abstrom von Kochsalz (und Wasser) ins Ge-

webe, während ein hoher Kochsalzspiegel mit einer Steigerung der Kochsalzausscheidung durch den Harn und einem Abstrom aus dem Gewebe einherging.

Ein ziemlich übereinstimmendes Verhalten zeigten *Kalk* und *Phosphor:* in den leichteren Fällen eine Erhöhung, bei schwererer Erkrankung erst einen Anstieg, dann ein Absinken und — beim Kalk — ein erneutes Ansteigen.

Eine genauere Betrachtung des Verhältnisses K:Ca, das im Hinblick auf die *Kraus*schen Untersuchungen über die Elektrolytkonstellation geschah, lieferte kein Ergebnis.

Die obigen Veränderungen dürften für Infektionskrankheiten, die — wie Masern und Impffieber — mit einer längeren Inkubationszeit verlaufen, typisch sein.

Für den Ablauf der Veränderungen spielte *die Art des Infektes keine große Rolle, wohl aber die Schwere* desselben. Bei den leichteren Erkrankungen kam es übereinstimmend, mit alleiniger Ausnahme des Kochsalzes, bei allen Substanzen infolge des fieberhaften Infekts zu einer *Erhöhung* des Blutspiegels. Bei schwerer Erkrankung dagegen beobachtete man eine entsprechend schwerere und längere Störung, die sich in einem mehrfachen Hin- und Herpendeln der Kurve kundtat.

Typisch war, daß die Veränderungen im Blut stets schon im allerersten Beginn der Erkrankung einsetzten. Zum Teil waren sie schon vorhanden, ehe überhaupt noch die Temperatur beeinflußt wurde. Zur Zeit des höchsten Fiebers und des Höhepunktes der klinischen Symptome waren sie teilweise schon wieder abgeklungen. In manchen Fällen reichten sie jedoch bis in das fieberhafte Rekonvaleszenzstadium hinein. Sie erwiesen sich also im wesentlichen als unabhängig von der Temperaturkurve.

Die Ursache der Veränderungen ist wohl keine periphere, sondern eine zentrale, d. h. sie ist in einer toxischen Beeinflussung der betreffenden Stoffwechselzentren im vegetativen Nervensystem zu suchen, gleichwie ja auch die Veränderungen der Temperatur durch die toxische Reizung des Wärmeregulationszentrums zustandekommen. *Bemerkenswert ist aber die Unabhängigkeit der Stoffwechselvorgänge vom Temperaturverlauf,* überhaupt vom Gang der Erkrankung. Das deutet darauf hin, daß die einzelnen vegetativen Zentren zwar mit dem Wärmezentrum in Verbindung stehen, aber ihm keineswegs untergeordnet sind, sondern eine recht große Selbständigkeit besitzen.

IV.

(Aus der Kinderklinik des Staatinstitutes für die medizinischen Wissenschaften [Leiter: Prof. *Fuhrmann*, Leningrad].)

Ein Versuch der Anwendung hochprozentiger Lösungen von Urotropin in der Therapie von Diplostreptokokkeninfektionen, sowie von Enzephalitis und Chorea minor im Kindesalter.

(Vortrag, gehalten am 10. März 1926 in Leningrad in der Gesellschaft für Kinderheilkunde.)

Von

Dr. B. F. SCHAGAN,
Assistent der Klinik.

Die Kolloidchemie ist zur Zeit bestrebt, alle biochemischen Vorgänge im Organismus zu beleuchten, die neuen Anschauungen gewinnen immer mehr an Raum. Es bietet also ein jedes chemo-therapeutische Verfahren ein doppeltes Interesse, einerseits als Einwirkung auf den Krankheitserreger, andererseits in seiner Auswirkung am Gesamtorganismus im Sinne der „Aktivierung" des Protoplasmas, der Anregung des Stoffwechsels zwischen Zelle und Gewebssäften, wobei es zur Kolloidverschiebung kommt. Von diesem Gesichtspunkt gewinnt ein besonderes Interesse die intravenöse oder intramuskuläre Einführung hochkonzentrierter Lösungen, unter denen an erster Stelle die Anwendung von 40%-Lösung des Urotropins stehen dürfte. Das Urotropin (Hexametylentetramin) ist durch *Nikolaier* zu Ende des vorigen Jahrhunderts eingeführt worden.

Nach *Nikolaiers* Auffassung ist der therapeutische Effekt dem im Organismus abgespalteten und in statu nascendi wirkenden Formaldehyd zuzuschreiben. Es ergibt sich nun ein bedeutender Unterschied der Wirkung bei der Einführung *per os* und der parenteralen Einführung. Bei der Einführung *per os* wird das Urotropin im Darm gespalten, dabei wird aber die Schleimhaut des Darmes gereizt und die Wirkung des Mittels beeinträchtigt. Die bakterizide und bakterienhemmende Wirkung des Formaldehyds ist durch die Arbeit verschiedener Autoren nachgewiesen, *Hinnman* fand, daß der *Bacterium anthracis* durch eine

Formaldehydlösung von 1:2000, seine Sporen aber in einer Lösung von 1:1000 im Laufe einer Stunde abgetötet werden. *Buzello* verwandte eine Serumbouillon als Nährboden und stellte fest, daß das Urotropin seine bakterizide Eigenschaft besonders gegenüber den *Pneumostreptokokken* bestätigt, weniger den *Staphylokokken*, am wenigsten dem *Bacterium coli* gegenüber.

Deutsch hat die positive Wirkung des Urotropins an *Staphylokokken* und am *Bacterium proteus* erforscht, dagegen keine Wirkung in bezug auf *Streptokokken* und *Bacterium coli* gesehen. Zur intravenösen Einführung schritt *Grave* als erster, weiterhin *Sachs, Loeper* und *Grasidier, Deutsch, Buzello, Takäts*, die das Mittel bei verschiedenen Krankheiten zur Anwendung brachten.

Im Wintersemester 1924/25 gelangten in der Kinderklinik des Staatsinstituts für die medizinischen Wissenschaften eine Reihe von Fällen von Diplostreptokokkeninfektionen zur Aufnahme, und zwar Meningitis cerebrospinalis, Endocarditis lenta polyarthritis rheumatica. Hier sei gleich betont, daß die beiden erwähnten Fälle von Polyarthritis rheumatica in ihrem Blut Diplostreptokokken aufweisen, doch sind wir weit davon entfernt, jeden *klinisch* als Polyarthritis rheumatica imponierenden Fall diesem Erreger zuzuschreiben, ebenso wie auch eine Meningitis cerebrospinalis und eine schleichende unter dem Bilde der „Lenta" verlaufende Endokarditis in diesem Falle nicht auf die klassischen Erreger, sondern eben auf die Diplostreptokokken zurückzuführen sind. Mit Genehmigung von Herrn Prof. *Fuhrmann* stelle ich mir die Aufgabe, den Versuch zu machen, die erwähnten Infektionsfälle mit parenteraler Einführung von 40% Urotropin zu behandeln.

Gleichzeitig beobachtete ich die Blutgerinnung, die Thrombozytenzahl, die leukozytäre Formal; ferner wurde dem Auftreten von Urotropin im Harn und im Liquor cerebrospinalis (bei der Meningitis cerebrospinalis) Aufmerksamkeit geschenkt. Es wurden 5—10 ccm einer 40%-Lösung von Urotropin angewandt, täglich oder in Zeiträumen von 1—2 Tagen von 5—8mal, unter täglicher Beobachtung des Harnes.

Der erste Fall der Anwendung der 40%-Lösung betraf ein 13jähriges Mädchen, A. W., mit Septikämie. Pat. wurde 2. Oktober 1924, am vierten Krankheitstage in die Klinik aufgenommen. Zur Zeit der Aufnahme bestand Ikterus ohne Temperatursteigerung.

Das Kind wurde uns ohne genaue Anamnese zugewiesen, eine solche war auch aus von uns unabhängigen Gründen überhaupt nicht zu erheben, wir konnten nur feststellen, daß es im Laufe der letzten 3 Jahre wieder-

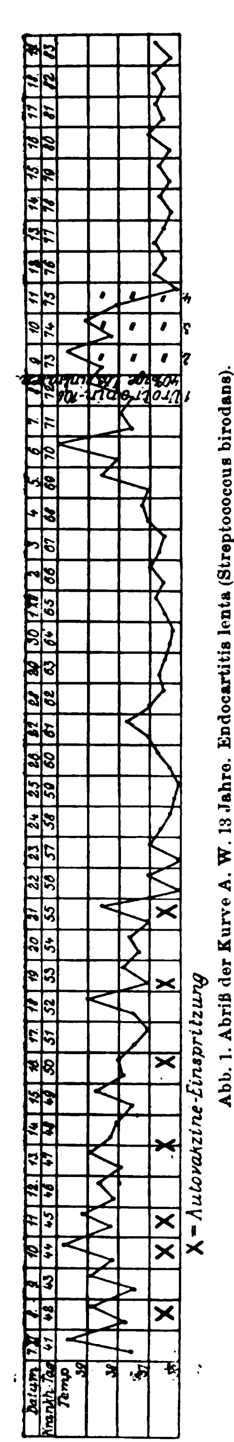
holt an „Gelenkrheumatismus" gelitten hatte. Pat. gab an, während der großen Überschwemmung im September 1924, knietief im Wasser gestanden zu haben, worauf sie an einer Angina erkrankte, zur Zeit der Aufnahme bestanden noch Spuren dieser Angina und der erwähnte Ikterus. Letzterer wurde nach einigen Tagen geringer, gleichzeitig aber traten heftige Schmerzen und Schwellungen zunächst beider Kniegelenke, bald aber auch verschiedener Gelenke an den oberen Gliedmaßen auf. Die Temperatur stieg auf 38 und 39°; von seiten des Herzens wurden Erscheinungen einer Endokarditis wahrgenommen. Im Blutbild eine Leukozytose mit Verschiebung nach links nach *Arneth*, und mit Auftreten von Jugendformen nach *Schilling*, ferner auch von Histozyten und Mononukleären. In der Blutaussaat der Streptococcus viridans. (Laboratorium von Prof. *Eberth.*) Gleichzeitig trat bei Pat. ein ausgebreiteter eitrig pustulöser Ausschlag am ganzen Körper auf. Eine Behandlung mit subkutanen Kollargolinjektionen war ohne jeden Einfluß, sowohl auf die Temperatur als auf den Ausschlag. Die Behandlung mit Autovakzine gab einen gewissen scheinbaren Effekt, jedoch nur vorübergehend; nach wenigen Tagen ging die Temperatur wieder hinauf. Der Ausschlag und und die Pusteln blieben bestehen. Die Anwendung des Urotropins ergab einen bedeutenden Einfluß auf die letzteren; was aber die Temperatur und das Allgemeinbefinden betrifft, so wäre es ja allerdings zu optimistisch, bei nachgewiesenem *Streptococcus viridans* eine Heilung zu erwarten. Zwar ging die Temperatur nach der Eingießung etwas zurück, das Allgemeinbefinden jedoch verschlimmerte sich. Pat. kam in der Klinik zum Exitus am 6. 6. 1925 unter den Anzeichen einer akuten Herzinsuffizenz. Die ausführliche Beschreibung dieses Falles behalte ich mir für eine demnächst zu veröffentlichende Arbeit vor. [Siehe Kurve I[1]).]

Wenn *Schottmüllers* Ansicht zu Recht besteht, daß die Perioden erhöhter Temperatur im Verlauf der Endocarditis lenta einer Überschwemmung des Organismus von der Herzklappe aus entsprechen, so dürfte die Anwendung von hochprozentigem Urotropin während der Exazerbationen wohl berechtigt erscheinen.

In dieser Hinsicht kann ich auf den Fall der Kranken S. Wa., 12 Jahre, hinweisen, die in der Klinik an chronischer Sepsis behandelt wurde, wo die intravenöse Anwendung von Urotropin in den Perioden erhöhter Temperatur bei wellenförmig verlaufender Temperaturkurve jedesmal zur Abflachung der Kurve führte.

Die Anwendung von Urotropin in diesen Fällen, besonders auch die Ergebnisse der Blutuntersuchung vor und nach der Injektion (siehe weiter unten) berechtigte uns zu einer weiteren Anwendung des Urotropins bei septischen Prozessen. Wir müssen betonen, daß wir unter den Fällen von Polyarthritis die

[1]) Siehe *B. F. Schagan*, „*Über Chroniosepsis im Kindesalter*". Leningrader Ztschr. f. Kinderh. 1927. Nr. 7/8.



X = Autovakzine-Einspritzung

Abb. 1. Abriß der Kurve A. W. 13 Jahre. Endocarditis lenta (Streptococcus birodans).

Datum	11 IV	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.
Krankh-Tag	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Temp.: 40	⊙ I	⊙ II	⊙ III	⊙ IV		⊙ V	⊙ VI			

Temp.: 40, 39, 38, 37, 36

⊙ I–VI = Urotropin, 40%ige Lösung intraven.

Abb. 2. M. P., 10 Jahre. Polyarthritis acuta.

Datum	18.III	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.
Krankh-Tag	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temp.: 40		⊙ I.	⊙ II.	⊙ III.		⊙ IV.	⊙ V.	⊙ VI.		

Temp.: 40, 39, 38, 37, 36

⊙ I–VI = Inject. von 40%iger Urotropinlösung intraven.

Abb. 3. A. G—wa, 12 Jahre. Polyarthritis acuta.

Datum:			11.III.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.
Krankh.-Tag:			1	2	3	4	5	6	7	8
R. 50	P. 120	T. 39					Haematuria			
40	100	38								
30	80	37								
20	60	36	⊙	⊙	⊙	⊙				

——— = Temperatur. ········ = Puls. - - - - = Respirat.

⊙ = Urotropin intravenös.

Abb. 4. T. T.—kaja, 11 Jahre. Periendocarditis acuta (post polyarthritem acutam).

schwersten wählten, bei denen aus dem Blut Diplostreptokokken und in einem Falle Staphylococcus gezüchtet wurden. Im weiteren sollen einige Krankengeschichten angeführt werden.

Fall II. M. Perzowa, Mädchen, 10 Jahre alt. Aufgenommen 2. 4. 1925 am vierten Krankheitstage mit multipler Gelenkerkrankung an den oberen und unteren Gliedmaßen. Kann selbständig nicht sitzen. Klagt über diffuse Schmerzen am ganzen Körper. Temperatur 39,2°, Leukozytose. Verschiebung nach links. Leichtes präsystolisches Geräusch über der Herzspitze, unbedeutende Verbreiterung der Herzgrenzen. Aus dem Blut wird der Diplostreptokokkus gezüchtet. Es werden am ersten Tage 5 ccm einer 40%igen Urotropinlösung intravenös injiziert. Bemerkbare Besserung im Allgemeinbefinden nach der dritten Injektion. Die Gelenkschwellungen gehen zurück. Temperatur fällt langsam ab. Die Erscheinungen von seiten des Herzens und des Blutes gehen zur Besserung über, Leukozytose wird geringer, desgleichen die Verschiebung nach links. Die Temperatur bleibt normal. Rezidivfrei bis zur Entlassung am 37. Krankheitstage. Im ganzen wurden 6 Injektionen gemacht. Bei der Entlassung erweist sich das Blut als steril.

Fall III. Gerbatochewa, Mädchen, 12 Jahre alt. Aufgenommen am 18. 4. 1925 am dritten Krankheitstage mit multipler Gelenkerkrankung. Temperatur 38,8°. Leukozytose. „Verschiebung nach links." Aus dem Blut wird der Diplokokkus gezüchtet. Nach 6 maliger Injektion einer 40%igen Urotropinlösung von je 8—10 ccm fällt die Temperatur. Gelenkschwellung und Schmerzen sind geschwunden. Vom 18.—22. Krankheitstage bestanden subfebrile Temperaturen, die übrigens vom 23. Tage wegfielen. Entlassen am 33. Krankheitstage mit normaler Temperatur und bei gutem Blutbild. Die Aussaat aus dem Blut erweist sich nach den Urotropininjektionen als steril.

Fall IV. Tamara Trojanowska, Mädchen, 11 Jahre alt. Aufenthalt in der Klinik vom 5. 1. 1925 bis 17. 2. 1925 mit einer akuten Polyarthritis, kompliziert durch eine Endokarditis. Sie wurde mit Erscheinungen einer Mitralinsuffizienz entlassen. Am 2. 3. 1925 gelangte sie neuerdings zur Aufnahme, mit Klagen über heftige Schmerzen in den Gelenken der oberen und unteren Gliedmaßen. Temperatur 39°. Die Herzgrenzen verbreitet; über den großen Gefäßen deutliches perikardiales Reibegeräusch. Leukozytose. Verschiebung nach links. Blutaussaat steril. Nach 4 maliger Urotropininjektion an 4 aufeinanderfolgenden Tagen zu je 10 ccm fällt die Temperatur, das perikardiale Reiben ist geschwunden. Gelenkschwellungen und Schmerzen werden geringer. Die Temperatur hält sich einige Zeit auf subfebrilen Zahlen. Nach der vierten Injektion trat eine Hämaturie auf, die 5 Tage anhielt. Auf den Charakter dieser Hämaturie kommen wir noch zurück. Pat. wurde am 5. 5. 1925 mit einer Mitralinsuffizienz, sonst aber in gutem Zustand, entlassen.

Wenn wir nun die beschriebenen Fälle überprüfen, gelangen wir zu folgenden Schlüssen: 1. *Die Blutgerinnung* erscheint nach den Urotropininjektionen beschleunigt. Sie hält dann im Laufe von 4—5 Stunden, und zwar sowohl nach intravenöser als auch nach intramuskulärer Einführung. Über den Mechanismus der Blutgerinnung gibt es mehrere Theorien; für uns kommt es hauptsächlich auf die von *Stromberg* und *Nolf*

vertretene Theorie an, die als Grundlage für die Gerinnung eine Füllung mehrerer Kolloide annimmt. Die Frage, ob es sich dabei um verstärkten Zerfall der Thrombozyten handelt, ist zur Zeit umstritten.

Aschoff und *Schmorl* lehnen diese Auffassung ab. Immerhin läßt sich die Beschleunigung der Blutgerinnung als Folge der Urotropininjektionen nicht von der Hand weisen. Dieses Ergebnis stimmt auch mit den Beobachtungen im Tierexperiment von *Morawitz* und mit den Ergebnissen, die von *Velein* am Menschen gewonnen wurden überein, die eine Beschleunigung der Gerinnung durch hypertonische Kochsalzlösung erhielten (5—10 ccm einer 10% NaCl). Vielleicht spielt hier die hohe Konzentration der stark hypertonischen Lösung eine Rolle, die dann als Ursache der Kolloidfällung im Blute anzusprechen wäre.

2. Gleichzeitig mit der Beschleunigung der Gerinnung fällt eine Vermehrung der Zahl der Thrombozyten im Blute auf, die noch 6—8 Stunden nach der Injektion anhält, doch etwa so lange als im kreisenden Blut noch das Urotropin in nennenswerter Menge nachweisbar ist. Ich will hier nicht auf die zahlreichen Hypothesen über den Ursprung der Blutplättchen eingehen (die Theorien von *Pappenheim, Arnold, Schmorl* und *Kopsch*).

Steht wohl die Vermehrung der Blutplättchen im Zusammenhang mit der Beschleunigung der Gerinnung? In der Literatur sind in dieser Hinsicht viele Anschauungen für und wider die Rolle der Blutplättchen in dem Vorgang der Blutgerinnung niedergelegt. Für uns kommt es darauf an, daß die biologischen Eigenschaften der Plättchen durch die Arbeiten *Deetjens, Abderhaldens* festgestellt sind. Sie zeigen eine amöboide Bewegungsfähigkeit, sind empfindlich in bezug auf Veränderung der Reaktion der Umgebung, desgleichen auf Veränderung in der CO_2-Spannung, ihr Gaswechsel läßt sich messen *(Loeber)*, und da es unzweifelhaft erscheint, daß die Injektionen von hypertonischen Salzlösungen die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Blutes beeinflussen, so ist die Vermehrung der Blutplättchen (200—300000 im Kubikmillimeter) verständlich.

3. Die Injektionen der angegebenen Urotropinmengen verändern auch die Morphologie des weißen Blutbildes. Im Blutstrom treten große Zellen, die augenscheinlich vom retikuloendothelialen System abstammen, auf. Die Zahl der Monozyten und der Eosinophilen steigt mehr oder weniger an. Was jedoch die Gesamtzahl der weißen Blutkörper anlangt, so erleidet diese

keine Veränderung, an Schlüssen der Injektionen fällt sie aber allmählich mit einsetzender Besserung und eintretender Heilung. Die Erythrozyten weisen keine besonderen Veränderungen auf. Von einigen Autoren (*Hangemann*) wird eine Quellung der Erythrozyten nach Einführung hypertonischer Traubenzuckerlösungen beschrieben, die ich aber nach Injektion hypertonischer Urotropinlösungen nicht beobachten konnte. Auf diese scheint die Injektion von hochprozentiger Urotropinlösung im Sinne einer Vermehrung der Gewebsresorption zu wirken. Desgleichen wird der Umsatz zwischen den Geweben und Salzlösungen verstärkt, neben der bakteriziden Wirkung ein gewisser Effekt im Sinne einer Umstellung der Kolloide des Organismus bewirkt. Damit ist dann das rasche Schwinden der Gelenkschwellungen bei unseren Kranken erklärt, desgleichen auch die Wirkung dieser Injektionen auf die exsudativen Prozesse. In diesem Sinne möchte ich auf die Krankengeschichten der Kinder verweisen, die an seröser Perikarditis in unserer Klinik behandelt wurden. Es waren im ganzen 3 Fälle mit überraschendem Erfolg, den wir auf die Urotropininjektion glauben zurückzuführen dürfen. Ich lasse eine von diesen Krankengeschichten folgen.

Fall V. Geibfarb, Marie, 8 Jahre alt. Aufgenommen am 15. Krankheitstage, 26. 1. 1925, mit den Erscheinungen multipler Gelenkerkrankung. Temperatur bei der Aufnahme 39,2°. Herzgrenzen verbreitert nach links und oben. Leichtes präsystolisches Geräusch. Die Erscheinungen von seiten des Herzens nahmen unter unseren Augen von Tag zu Tag zu. Die Grenzen verbreiterten sich nach rechts und oben desgleichen nach links. Zunächst trat perikardiales Reiben auf, das aber bald unter Dumpfwerden der Herztöne verschwand. Die Herzdämpfung nahm die für die exsudative Perikarditis charakteristische Form an. Der Blutdruck nach Riva-Rocci 85—55; Leukozytose. „Verschiebung nach links." Auftreten von Jugendformen nach *Schilling*. Blutaussaat aus der Kubitalvene ergibt *Diplostreptokokken*. Die vom 15. bis zum 28. Krankheitstage durchgeführte Therapie (große Gaben von Natr.-Salic. und äußerlich Eisblase) ergebnislos. Der Allgemeinzustand verschlimmerte sich zusehends. Temperaturanstieg. Auftreten eines Pleurotranssudates. Am 29. Krankheitstage, während des Gipfels des Temperaturanstieges, werden intravenös 10 ccm einer 40%igen Urotropinlösung eingeführt, und dieses im Laufe von 8 Tagen 5 mal wiederholt. Nach der dritten Injektion deutliche Verkleinerung der Herzgrenzen. Schwinden des Pleurotranssudates. Neuerdings Auftreten von deutlichen perikardialem Reibegeräusch. Die Herztöne wieder gut hörbar.

Über der Mitralis ein Geräusch. Am 40. Krankheitstage verschwand das Reibegeräusch. Der Blutdruck nach Riva-Rocci 98—75. Das systolische Geräusch über der Spitze stärker. Pat. wurde am 18. 5. 1925 bei gutem Allgemeinbefinden mit den Erscheinungen eines kompensierten Herzfehlers entlassen. Blutaussaat nach der Urotropinbehandlung steril.

Im Falle eines serösen Exsudates wird die Resorption als Effekt der intravenösen Urotropininjektion auf die diuresefördernde Wirkung zurückzuführen sein. Als sehr unerwünschte Nebenwirkung der Urotropintherapie tritt gelegentlich die oben erwähnte Hämaturie auf. An unserem Material von 14 Fällen im Jahre 1925 und etwa 30 Fällen im laufenden Jahre haben wir diese in 3 Fällen beobachtet. *Takäts* hat von 500 Fällen bloß 2 mit Hämaturie gehabt; er hat aber seine Beobachtungen an Erwachsenen gemacht. Die größere Empfindlichkeit und Anfälligkeit der kindlichen Schleimhaut dürfte vielleicht als Erklärung für die größere Häufigkeit der Hämaturie an unserem Material herangezogen werden. Diese Hämaturie ist aber nicht nephrogenen Ursprungs, sondern ist das Ergebnis einer Reizung der Blasenschleimhaut, was *Buzello* an einem Falle eines an einem Herzfehler verstorbenen Patienten durch die Sektion beweisen konnte, indem die Blasenschleimhaut Blutextravasat aufwies. Die Hämaturie gibt auch, abgesehen von Schmerzen bei der Harnentleerung, sonst keine Beschwerden und scheint weiter keine Bedeutung zu haben. Beim Auftreten derselben muß die weitere Behandlung mit Urotropin sofort abgebrochen werden, worauf sie dann in wenigen Tagen verschwindet. Jedenfalls dürfen wir auf Grund unseres Materials behaupten, daß *die Hämaturie keine Funktionsstörung der Nieren*

Abb. 5. M. Gelbfarb. 8 Jahre. Polyarthritis acuta. Pericarditis exsudativa (Peri-endocarditis acuta).

zur Grundlage hat. Ich habe auch das zeitliche Auftreten des Urotropins im Harn mit Hilfe der Reaktion von *Siegfried Groß* auf Formaldehyd studiert. Nach intramuskulärer Injektion von Urotropin fällt die Reaktion positiv aus (5—8 Minuten nach der Einführung), um nach 24—36 Stunden zu verschwinden. Bei den Meningitiskranken, denen das Urotropin sowohl lumbal als auch intramuskulär und intravenös eingeführt wurde, machten wir folgende, wie mir scheint, wesentliche Beobachtung: a) nach intramuskulärer bzw. intravenöser Einführung ist das Urotropin im Liquor cerebrospinalis nach Ablauf von 15—30 Minuten nachweisbar; b) bei lumbaler Einführung in den spinalen Subarachnoidalraum tritt es aber im Harn viel früher, nach Ablauf von 5—10 Minuten auf. Wie ist dieses zu erklären? Es scheint dabei die sogenannte „*mesoenzephale Barriere*" ausschlaggebend zu sein, die auf eine verschiedene Durchlässigkeit der Hirnhäute im Zusammenhang mit den Bedingungen der Osmose und Diffusion beruhen dürfte. Nach Abschluß unserer Beobachtungen hatte ich Gelegenheit, die Arbeiten von *Stern* kennenzulernen, die die Frage der mesoenzephalen Barriere an Tieren studiert hat. An Menschen haben diese Erscheinung die Psychiater *Hauptmann* und *Walter* beobachtet. Die praktische Schlußfolgerung aus dieser Beobachtung fassen wir in folgender Weise zusammen: Bei den Hirnhauterkrankungen kann das Urotropin mit gleicher Berechtigung sowohl subarachnoidal wie auch intravenös (intramuskulär) angewandt werden. Neben den Fällen von septischen Endo- und Perikarditiden habe ich das Urotropin in 3 Fällen von Enzephalitis, 5 Fällen von Meningitis cerebrospinalis und 1 Fall von Chorea minor angewandt. Im Laufe der letzten 1½ Jahre haben wir auf unserer Klinik zahlreiche Fälle von Meningitis cerebrospinalis beobachtet. Die Ergebnisse an diesem Material sollen von den Ärzten der Klinik des genaueren beschrieben werden. Hier seien nur 5 Fälle von Meningitis cerebrospinalis angeführt — 1 Fall wurde geheilt entlassen, 1 wurde ungebessert entlassen, 3 starben. Es sei angeführt, daß im Zusammenhang mit den von Herrn Prof. *Fuhrmann* häufig ausgeführten Subokzipitalpunktionen, die eine ausgiebige Durchspülung des ganzen Rückenmarkskanales ermöglichen (wenn solche Punktionen gleichzeitig mit der Lumbalpunktion ausgeführt werden, siehe den Aufsatz von Prof. *Fuhrmann* in der Sammlung „*Die Kinderklinik Leningrad 1926*"), die Anwendung der Uritropinlösungen ein großes Interesse gewinnen. Was nun die Enzephalitisfälle

und den Fall von Chorea minor betrifft, so wurde das Urotropin hierbei angewandt, da wir diese Krankheiten für sicher infektiös halten, wenngleich ihr Erreger zurzeit auch noch unbekannt ist. Der Erfolg war durchaus ermutigend. Es sei nur gestattet, die Krankengeschichte auszugsweise anzuführen.

Fall VI. Valentine A., Mädchen, 5 Jahre alt. Aufgenommen, 7. 11. 1925. am fünften Krankheitstage. Klagen: Erbrechen, völlige Lähmung der oberen und unteren Gliedmaßen. Temperatur 38°. Strobismus converg. Die rechte Pupille weiter als die linke. Reaktion auf Licht und Akkommodation erhalten. Würgreflex fehlt, Konjunktivalreflex positiv. Die Sehnenreflexe an den unteren Extremitäten schwach positiv. Die Bauchdeckenreflexe fehlt, die Fußsohlenreflexe ist zwar auslösbar, erlischt aber dank großer Erschöpfbarkeit. Seitens des Sensoriums sind keine näheren Daten zu erheben. Bewußtsein klar. Incontinentia-urinnae-Diagnose: *Enzephalitis. Erkrankung des extrapyramidalen Systems.* Blutaussaat negativ. Das Blutbild: Erythroz. 4800000, Leukoz. 7000. Hgb. 80%, F. J. 0,83. Leukozytenformel: Neutroph. 65%, Lymph. 30%. Übergangsformen 5%. Im Laufe von 3 Wochen erhielt Pat. 8 Injektiionen von 8—10 ccm einer 40%igen Urotropinlösung mit gutem Erfolg. Die Kranke erholte sich langsam. In der dritten Woche trat eine starke Hautschuppung am Körper auf, die ja auch die Diagnose einer Erkrankung der großen Hirnganglien unterstützte. Gleichzeitig trat ein deutlicher Fuß- und Patellarklonus auf, was für ein Übergreifen auf die Pyramidenbahnen sprach. Pat. wurde am 27. 3. 1926 als völlig geheilt entlassen.

Fall VII. Olga Jakuschva, Mädchen, 7 Jahre alt. Aufgenommen am fünften Krankheitstage, 18. 12. 1925, im halb bewußtlosem Zustand. Die Erkrankung hatte plötzlich begonnen. Unter hoher Temperatur, 39,0°, mit einem Herpes lab. Pat. beantwortet keinerlei Fragen. Automatische Bewegungen der linken Hand. Der rechte Arm in tonischer Kontraktur mit Überwiegen der Beuger, in gleichem Zustand auch das linke Bein, jedoch mit Überwiegen der Strecker. Links stark erhöhter Patellarreflex. Klappmessersymptom. Der Bauchreflex schwach positiv, besonders links; die zerebralen Nervenstämme frei. Visus erhalten. Blutaussaat steril. Blutbild: Erythroz. 4350000, Leukoz. 6500, Hgb. 80, F. J. 0,9, Puls 72, Atmung 32. Diagnose: Enzephalitis (konsult. Prof. *Boryschpolsky*). Im Laufe von 2 Wochen erhielt Pat. 7 Injektionen intravenös von je 8—10 ccm 40% Urotropin. In der dritten Krankheitswoche stellte sich eine Besserung ein. Die spastischen Erscheinungen gingen zurück. Pat. beantwortet mit „Ja" die an sie gerichteten Fragen. Der Automatismus wird geringer. Um die Mitte des Februars begann Pat. Gehversuche zu machen. Im März besserte sich das Sprachvermögen und das Gedächtnis. In gutem Zustande wurde Pat. am 29. 3. 1926 entlassen. Im Februar erhielt die Pat. einige Injektionen von 5% Natr.-Kakodylic.

Gleichzeitig möchte ich auch auf die Krankengeschichte des Patienten A. B., Knabe von 8 Jahren, hinweisen, der von uns zur gleichen Zeit in der Klinik an Encephalitis haemorrhagica behandelt wurde, der auch einer Behandlung mit Urotropin unterworfen und in befriedigendem Zustand entlassen wurde. Auf Grund dieser guten Erfahrungen bei *Enzephalitis* ver-

suchten wir diese Therapie auch in einem Falle von schwerer *Chorea minor*.

Fall VIII. Boris K., Knabe, 8 Jahre alt. Aufgenommen nach 3wöchentlichem Kranksein am 29. 3. 1926, bei der Aufnahme stark ausgeprägte choreiforme Bewegungen der Gliedmaßen und des ganzen Körpers. Die Sprache leicht skandierend. Herz o. B. Temperatur normal. Blutbild: Erythroz. 3800000, Leukoz. 6500, Hgb. 75%, F. J. 0,9. Diagnose: *Chorea minor.* Im Laufe von 16 Tagen erhielt Pat. 8 Injektionen von 10 ccm 40% Urotropin. Nach der 4. Injektion deutliche Abnahme der unkordinierten Bewegungen. Zum Ende der Therapie bedeutende Besserung. Langsames Schwinden der Symptome. Während dieser Periode keinerlei Komplikationen. Erst am 65 Krankheitstage, am 18. 5., trat eine Schwellung am linken Handgelenk auf, und eine unbedeutende Verbreiterung der Herzgrenzen mit leichtem Systolikus über der Herzspitze. Neuerdings 3malige Urotropininjektion im Laufe von 6 Tagen. Darauf schwinden die Schwellungen und Schmerzen im linken Handgelenk. Die Herzgrenzen wieder normal, kein Geräusch. Am 8. 6. 1926 entlassen nach völliger Genesung.

Wir halten den Erfolg für gut und demonstrativ, indem sich Patient zusehends von Tag zu Tag erholte und die spätauftretende Komplikation sofort auf eine Erneuerung der Behandlung und dann dauernd schwand. Als diese Arbeit bereits druckfertig vorlag, lasen wir in dem „Archiv des maladies des enfants“ ein Referat über einen ähnlichen günstig verlaufenen Versuch aus Spanien. Zum Schluß möchte ich einige Versuche erwähnen, die ich gemeinsam mit Dr. *Wassilyewa* im Laboratorium des Herrn Prof. *Ebert* angestellt habe, um die bakteriziden Eigenschaften von gesättigten und 40%igen Lösungen von Urotropin auf Streptokokken *in vitro* zu prüfen. Das Resultat war negativ. Dieses spricht aber nicht gegen eine mögliche bakterizide Wirkung *in vivo*, da es sich hier um eine Abspaltung von Formaldehyd handelt, das dann *in statu nascendi* seine Wirkung ausübt (aus von uns unabhängigen Gründen konnten wir die Wirkung von Urotropin in vitro auf Diplokokken und den Streptococcus viridans nicht prüfen).

Indem ich das Obige zusammenfasse, möchte ich unterstreichen, daß das vorliegende Material 3 Fälle von Chroniosepsis betraf, ferner 3 Fälle von Polyarthritis ac., 3 Fälle von Periendocarditis ac., 3 Fälle von Encephalitis ac., 1 Fall von Chorea minor, 5 Fälle von Meningitis cerebrospinalis. Wir beabsichtigen durchaus nicht, bei der Behandlung der akuten Polyarthritis von der altbewährten, fast spezifischen Behandlung mit Natrium sal. abzugehen. Wir möchten nur auf die immerhin vorkommenden resistenten Fälle von Polyarthritis hinweisen, wo trotz ausgiebiger Natrium-salicyl.-Gaben immer

wieder Rezidive auftreten. Hier ist dann die Urotropintherapie durchaus angezeigt. Dann sind auch alle exsudativen Prozesse im Laufe von septischen Erkrankungen ein dankbares Anwendungsgebiet für das Urotropin. Außerdem halten wir uns für berechtigt, diese Therapie auch für die Enzephalitis, die Chorea minor und namentlich auch für die Meningitis cerebrospinalis zu empfehlen.

Zusammenfassung.

1. Die intravenöse Injektion von 40%-Urotropin ist eine empfehlenswerte Methode der Behandlung septischer Erkrankungen im Kindesalter.

2. Diese Urotropinlösung wird bei intravenöser, intramuskulärer und subarachnoidaler Einführung von den Kindern gut vertragen.

3. Das in statu nascendi abgespaltene Formaldehyd entfaltet, wie es scheint, im Organismus eine bakterizide Wirkung.

4. Die hohe osmotische Spannung der hochprozentigen Urotropinlösung stimuliert die osmotischen Vorgänge zwischen Gewebselementen und Gewebssäften, in der Richtung einer Ausgleichung der Strömung aus den Geweben ins Blut. *Daraus folgt eine Vermehrung der Blutplättchen im kreisenden Blut, eine Beschleunigung der Blutgerinnung und gewisse Veränderungen in der leukozytären Formel unter wahrscheinlicher Beteiligung des retikuloendothelialen Systems.*

5. Das Anwendungsgebiet betrifft einige Infektionskrankheiten und die exsudativen Prozesse.

Zum Schlusse spreche ich dem Leiter der Klinik, Herrn Prof. *Fuhrmann*, sowie dem Leiter des Laboratoriums, Herrn Prof. *Eberth*, sowie der ersten Assistentin des letzteren, Fräulein Dr. *Wassilyewa*, meinen besten Dank für die Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit aus.

Literatur.

Takäts, Ztrlbl. f. kl. Chir. Bd. 45. 1923. — *Derselbe*, Wiener kl. Wschr. Nr. 45. 1919. — *Hartung*, Ztrlbl. f. Chir. Nr. 16. 1922. — *Stockmeyer*, Allg. Wiener Med. Ztschr. Nr. 4. 1910. — *Ohiru*, Ztrlbl. f. Bacheriot. Abt. Origin. Nr. 85. 1922. — *Fuhrmann*, Klinika Detsck. Bal. 1926. Leningrad (russisch). — *Jochmann*, Lehrb. für Infektionskrankheiten. 1924. — *Schott-Müller*, M. med. Wschr. Nr. 12, 13. 1910. — *Derselbe*, Leitfaden. 1923. — *Derselbe*, M. med. Wschr. Nr. 30. 1924. — *Schagan, B. F.*, Über Chroniosepsis im Kindesalter. (In Sammlung „Klinika Detsck. Bal.") Leningrad 1927 (russisch). — *Stern, Z.*, Medico-Biologisch. Journal. Nr. 2. 1926. (Russisch.)

V.

Operativ behandelte Undurchgängigkeit des Dünndarms bei einem Neugeborenen.

Von

Dr. J. A. EDELMANN,
Leiter der Kinderabteilung des ersten Arbeiterkrankenhauses in Kiew.

(Hierzu 1 Abbildung im Text.)

Am 19. 3. 1927 wurde ich in die geburtshilfliche Abteilung unseres Krankenhauses behufs Untersuchung eines bereits vor 2 Tagen (17. 3.) geborenen Kindes (Mädchen der Fr. Jermolajeka, Nr. 428) gerufen, bei dem das Mekonium bis jetzt noch nicht abgegangen war. Außerdem erbrach dasselbe nach jedem Anlegen an die Brust, die gut erfaßt und genommen wurde, fast alle aufgenommene Nahrung. Die erbrochenen Massen waren von dunkelgrüner Färbung.

Bei der Untersuchung erwies sich das Kind vollständig ausgetragen und gut entwickelt. Bauch stark aufgetrieben, gespannt. Durch die Haut desselben schimmern die stark erweiterten Venen durch. Lungen und Herz o. B. Anusgebiet normal. Der zwecks Untersuchung ins Rektum eingeführte Finger dringt leicht ein, obgleich der Anus so gedehnt wird, daß geringfügige, blutende Risse entstehen. Durch die Reizwirkung des eingeführten Fingers gingen aus dem *Anus* zwei zylinderförmige Pfropfen von $1^1/_2$—2 cm Durchmesser, 2—4 cm Länge, recht derber Konsistenz und hellgrauer Färbung ab. Nach zwei, drei Wassereinläufen erscheinen noch zwei, wenn auch kleinere Pfröpfchen.

Der Bauch erschien danach weniger aufgetrieben; die Spannung hatte etwas nachgelassen; die den Leib abtastende Hand konnte ein wenig weiter vordringen. Der Gesamtbefund legte den Gedanken nahe, ob die abgegangenen Pfropfen (Schleimkonkremente) nicht auch die Ursache des Nichtabganges des Mekoniums seien, was ja schon mehrfach bei Neugeborenen beobachtet worden war *(Trumpp, Soldin)*.

Das Kind blieb einige Zeit unter Beobachtung.

Die folgende Nacht schlief das Kind ruhiger als sonst ein; nach zirka 4 Stunden nahm es die Brust, erbrach nicht und schlief wieder ein. Jedoch bereits am 20. 3. gegen 11 Uhr vormittags fanden wir das Kind schon schlechter aussehend, als am Tage vorher. Es erschien abgemagert, die Augen ein wenig eingefallen. Der Leib war nicht so aufgetrieben und gespannt, als bei der erstmaligen Besichtigung, jedoch konnte man im mittleren Teile desselben ausgeprägte und fast ununterbrochene peristaltische Bewegungen feststellen.

Wir gelangten zu der Überzeugung, daß wir es hier mit einer organischen Undurchgängigkeit im Sinne eines angeborenen Darmlumenverschlusses zu tun hätten, ohne jedoch die Möglichkeit zu haben, den Sitz des Verschlusses im Dick- oder Dünndarm näher bestimmen zu können. Ebenso schwierig war

es festzustellen, was eigentliche Ursache desselben sei — etwas außerhalb des Darmes Befindliches (Geschwulst, Strang), oder Atresie des Darmes selbst an irgendeiner Stelle seiner Ausdehnung. Nur eins stand fest: das Hindernis befand sich unterhalb der Einmündung des Gallengangs ins Duodenum, da die tags vorher abgegangenen Pfropfen von hellgrauer Färbung ohne jede Beimischung von Gallenfarbe waren. Was nun die erbrochenen Massen anbetraf, so waren sie von ausgesprochen galliger Beschaffenheit. Folglich war Pylorusstenose ausgeschlossen.

Nach der genauen Untersuchung wurde der Mutter des Kindes vorgeschlagen, dasselbe einer Operation zu unterwerfen, womit sie einverstanden war.

Gegen 1 Uhr desselben Tages (20. 3.) wurde das Mädchen von Dr. *B. M. Gorodinsky* operiert.

Schnitt längs des Randes des rechten M. recti unterhalb des Nabels.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle wurde eine stark aufgetriebene Dünndarmschlinge sichtbar, welche man bis zu ihrem von einem Blindsack gebildeten Ende verfolgte. Da ein gleichzeitig in der Nähe sich befindliches sehr dünnes Darmgebilde (zusammengefallener Dünndarm) für den Wurmfortsatz gehalten wurde, so schien es während des operativen Eingriffes, das der aufgetriebene Teil eben das *Ileum*, unweit des *Coecums* sei.

Da man jedenfalls überzeugt sein konnte, daß sich die ausgedehnte Darmschlinge *oberhalb des Hindernisses* befinde, und da der schlechte allgemeine Zustand des Kindes es nicht gestattete, sich zu lange mit anatomischen Verhältnissen zu beschäftigen, wurde die Operation so zu Ende geführt, in dem *Anus praeternaturalis* auf der aufgetriebenen Darmschlinge, ein wenig oberhalb des ihm als Ende dienenden Blindsackes angelegt wurde.

Der Zustand des Kindes besserte sich nach der Operation nicht; das Erbrechen hörte nicht auf. 21. 3. Exitus laetalis.

Obduktionsbefund: In der Bauchwand der rechten *Regio ileum* befindet sich eine Öffnung mit dem in dieselbe eingenähten Darm. Die Darmschlinge ist an dieser Stelle in einer Entfernung von zirka 13 cm nach unten und 20 cm nach oben aufgetrieben. Der letztere obere Teil geht nach oben hin in einen engeren Darmabschnitt über, dessen Länge ungefähr 8 cm beträgt; weiterhin verläuft derselbe in das stark aufgetriebene, den Kopf des Pankreas umfassende Duodenum und endlich in den gleich stark aufgetriebenen Magen.

Der oben erwähnte untere Abschnitt des aufgetriebenen und in die Bauchwand eingefügten Darmes geht in einen *ausgeprägt verengten Strang von weniger als 1 mm Durchmesser und 4 cm Länge über,* weiterhin nach unten zieht sich der zusammengefallene Dünndarm, der in einer Entfernung von zirka 10 cm *in eine neue Verengung von gleichem Durchmesser wie die erste, aber nur von 2 cm Länge verläuft.*

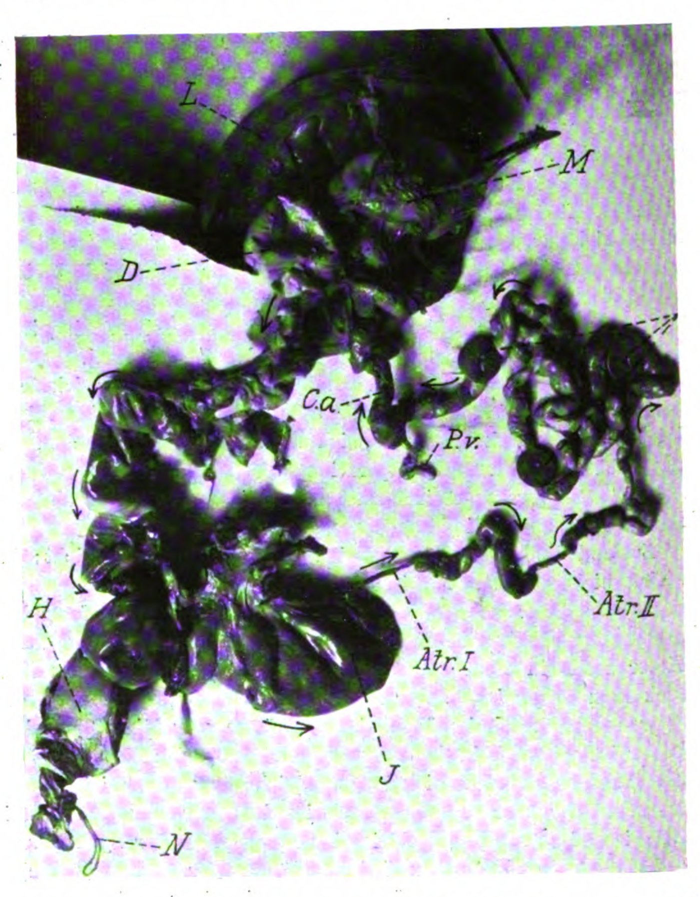
Nach unten hin erscheint der gesamte Dünndarm stark zusammengefallen und sogar unterentwickelt. Der Dickdarm von gleicher Beschaffenheit zieht sich bis zum *Anus* hin.

Die *mikroskopische Untersuchung* der verengerten Darmabschnitte zeigt, daß wir es mit einer ausgeprägten vollständigen Atresie zu tun haben. Nirgends findet man Andeutung weder von Lumen, noch von Epithelzellen, welche der Schleimhaut eigen sind.

Es wurde eine Aufnahme des ganzen Darmes gemacht. Um jedoch sein Bild anschaulicher zu gestalten, teilten wir die dünnen Därme von Mesenterien

ab. Der gesamte Darm wurde auf einem Brettchen gleichzeitig nebst einem Fragment der Bauchwand mit eingenähtem Dünndarm und angelegtem *Anus* fixiert, in dem man ihn an einigen Stellen mit Stiften und Nägeln befestigte.

Auf diese Weise erhält man die Möglichkeit, unsere Ausführungen auf der beigefügten Aufnahme zu verfolgen.



St. = Die das Präparat befestigenden Stifte, *M* = Magen, *D* = Duodenum, *Z* = zurückgelegte Leber, →→ = Richtung des Magen-Darmweges vom Magen über den Darm zum Colon usw., *J* = Das ausgedehnte Jejunum oberhalb der verengten Stelle, *Atr. I*, *Atr. II* = *Verengerungen des Darmes*, *P. v.* = Wurmfortsatz, *C. a.* = Colon ascendens, *H* = Hautstück der Bauchwand, wo der anus praeternaturalis angelegt wurde, nebst der abgebundenen Nabelschnur (*N*).

Es erwies sich, daß das, was bei oberflächlicher Betrachtung während der Operation für den Wurmfortsatz gehalten worden war, nichts anderes als der zusammengefallene Dünndarm war. Dagegen war das, was für das aufgetriebene *Ileum* angesehen worden war, das ausgezogene *Jejunum*. Auf diese Weise war der *Anus* nicht auf dem *Ileum* in der Nähe des *Coecum*, sondern auf dem *Jejunum* ganz in der Nähe des *Duodenums* (in 28 cm = 20 + 8 = Entfernung) angelegt worden.

Wie man aus unseren Ausführungen ersieht, haben wir es in unserem Falle mit einer angeborenen Verengerung, eher sogar Atresie des Darmes zu tun, wobei dieselbe nicht nur einfach oder doppelt, sondern sogar mehrfach war, da der ausgedehnte Dünndarm und der Zwölffingerdarm nicht überall den gleichen Durchmesser in ihrer ganzen Ausdehnung besitzen.

Trifft man die oben erwähnte Erscheinung öfter an?

Wie aus den Sektionsbefunden des Petersburger Findelhauses bereits zu ersehen war, fand man auf *150 000* Kinder *9* Fälle von angeborenem Dünndarmverschluß. Der Dünndarm ist viel häufiger als der Dickdarm der Schauplatz ähnlicher Stenosen; in einem Drittel der Fälle ist es das *Duodenum*. Überhaupt trifft man vollständigen Verschluß häufiger als Stenose an.

Die Ursachen der angeborenen Undurchgängigkeit des Darmes bei Neugeborenen können verschiedenartig sein: 1. angeborene, das Darmlumen verengende Geschwülste (Druck von außen); 2. Druck auf den Darm, hervorgerufen durch den *Meckel*schen Anhang (Ductus omphalomesentericus); 3. Folgen des fötalen *Intussuszeptum*; 4. andere abnorme Stränge, gebildet in der Bauchhöhle während der intrauterinen Periode, als Folgen einer *Peritonitis foetalis*.

Großes Interesse verdienen die Ausführungen *Tandlers*, der darauf hinweist, daß bei dem menschlichen *Embryo* (ebenso wie bei dem Haifisch) in einem sehr frühzeitigen Entwicklungsstadium (zwischen dem 30.—60. Tage) eine lebhafte Proliferation des Epithels in einzelnen Abschnitten des Verdauungskanals stattfindet.

Die Proliferation ist eine dermaßen rege, daß sie allmählich einen vollständigen Verschluß des Darmlumens hervorrufen kann.

In einem weiteren Entwicklungsstadium wird die Durchgängigkeit des Darmes wiederhergestellt; jedoch ist das nicht immer der Fall. Folglich könnte man auf Grund dieser Untersuchungen behaupten, die Atresie des Darmes sei eine Fortsetzung sozusagen eben dieser physiologischen embryologischen Atresie.

Aber da man in den ersten Entleerungen häufig Mekonium vorfindet, das aus den unterhalb der Atresie liegenden Abschnitten des Darmes stammt, und genannte Erscheinung nicht möglich wäre, wenn sich die Atresie in solch einem frühen Stadium der intrauterinen Periode gebildet hätte (zwischen dem 30.—60. Tage), so ist es wohl kaum möglich, mit den Anschau-

ungen *Tandlers* und seiner Anhänger (*Kreuter* und *Forssner*) einverstanden zu sein.

Andere Autoren sahen als Ursache der Atresie entzündliche Veränderungen der Darmschleimhaut, sowie auch abnorme Windungen des Darmes selbst an.

Nicht selten trifft man bei Kindern neben Atresie auch noch andere Mißbildungen an, wie z. B. Epispadie, Ectopia vesicae usw.

Was nun die Behandlung der Atresien anbetrifft, so ist als einzig rationell selbstverständlich nur der operative Eingriff zu betrachten.

Einzelne erfolgreich behandelte Fälle sind von *Focken* und *Ernst* mitgeteilt worden. Die Kinder blieben am Leben und entwickelten sich vollständig normal weiter.

Focken unternahm die Operation (seitliche Enteroanastomose) am 8., *Ernst* (Duodeno-Enteroanastomose) am 11. Lebenstage des Kindes. Beide Eingriffe wurden unter Lokalanästhesie vorgenommen. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Vermeidung von Verkühlung der operierten Kinder und der weiteren Ernährung an der Mutterbrust geschenkt. Je früher die Operation vorgenommen wird, desto sicherer der Erfolg.

In unserem Falle haben wir auch nicht gegen diese Vorschrift gehandelt, da der Eingriff gegen das Ende des dritten Tages nach der Geburt und am zweiten nach der Untersuchung stattfand. Leider gestattete die Schwierigkeit der Beurteilung der anatomischen Verhältnisse durch den kleinen Schnitt während der Operation es nicht, die notwendigen chirurgischen Eingriffe vorzunehmen.

Wegen des niedrig gelegenen, sich nahe am *Coecum* befindlichen Hindernisses, wie es während der Operation schien, hielten wir es für richtig und sogar zweckmäßig, den *Anus* daselbst anzulegen. Wir hielten es für den ersten Moment der Radikaloperation, bis sich das Kind ein wenig erhole. Jedoch konnte die Anlegung des Anus bei so hochgelegenem Sitze der Atresie, in der Nähe des Duodenums (wie es sich während der Obduktion erwies) leider nicht zum Ziele führen, da der von dem Kinde aufgenommenen Nahrung nur die geringe Oberfläche vom Magen bis zum Anus praeternaturalis zur Verarbeitung und Resorption zur Verfügung stand.

VI.

[Mitteilung aus Klausenburg (Cluj) Rumänien.]

Über die Behandlung von Pneumokokkenempyemen im Kindesalter mit Optochin[1]).

Von

Dr. PHILIPP LEITNER,

ehemaliger Assistent der Kinderklinik.

Das durch *Morgenroth* eingeführte *Optochin* (Äthylhydrocuprein) wurde in den ersten Kriegsjahren durch die Internisten mit auffallend gutem Erfolge gegen kruppöse Pneumonie verwendet. Sehr bald entwickelte sich eine recht ansehnliche Literatur über die Therapie der Pneumonien mit Optochin, bezüglich welcher festgestellt wurde, daß es auf die Pneumokokken elektiv tötend bzw. wachstumshemmend wirkt. Die sehr bald bei einer ziemlich ansehnlichen Zahl von Kranken beobachtete schädliche Wirkung des Mittels (Amaurosis, Taubheit) erlöschte (ebbte) jedoch die erste große Begeisterung ab. Die Ärzte wurden mißtrauisch dem Optochin gegenüber, welches sehr bald beinahe ganz verlassen wurde (oder es wurde nur noch ausnahmsweise und auch dann mit größter Vorsicht verabreicht).

Es muß diesem Mißtrauen und der Furcht vor gefährlichen Nebenschäden des Optochins zugeschrieben werden, daß der Vorschlag von *Gralka* (Monatsschr. f. Kinderh., Bd. XXIII, S. 280 [1922]), die Pneumokokkenempyemen im Kindesalter — nach vorheriger Entfernung des Eiters mittels Rekordspritze — mit Optochindurchspülung und darauf folgender Optochininjektion in die Pleurahöhle zu behandeln, durch die deutsche Fachliteratur fast ganz außer acht gelassen wurde. Soweit mir die Literatur zugänglich war, erschien meines Wissens von französischer Seite (*Pierre Worringer*) der einzige Artikel über gleiche schöne Heilerfolge mit Optochin bei 5 Fällen von Pneumokokkenempyemen im Säuglings- bzw. im Kindesalter.

---

[1]) Vortrag gehalten gelegentlich der 38. Versammlung der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde vom 11. 15. September 1927 in Budapest.



Ich habe in den letzten drei Jahren Gelegenheit gehabt, die durch *Gralka* inaugurierte Optochinbehandlung der Pneumokokkenempyemen der Kleinkinder bei 8 Fällen von postpneumonischen Empyemen (Erreger überall Pneumokokken) auszuprobieren.

Die erzielten Resultate sind derart erfolgreich, daß ich mich veranlaßt sehe, meine Beobachtungsdaten zu publizieren: ich halte es sogar für meine ärztliche Pflicht, die Aufmerksamkeit der Fachkollegen auf diese Behandlungsmethode zu lenken. Wie aus dem Folgenden ersichtlich ist, gelang es mir *bei 7 von 8 Fällen von Pneumokokkenempyemen mittels der Optochinmethode eine vollkommene, endgültige Heilung zu erzielen, ja konnte sogar beim achten Falle auch eine wesentliche Besserung erreichen, ohne daß schädliche Nebenwirkung auf das Ohr oder die Augen weder vorübergehend, noch weniger dauernd beobachtet werden könnte.*

Die Pneumokokkeninfektionen werden fast einstimmig von den meisten Autoren als relativ gutartige Erkrankungen bezeichnet, wodurch ein Konservativismus in der Behandlung im allgemeinen gerechtfertigt gehalten wird, so z. B. *Widovitz, Feer, Engel, Kassovitz, Lehndorff, Bókay* usw. Demgegenüber betrachten *Heubner, Finkelstein, Pfaundler, Schloßmann, Hodge, Wilensky* u. a. die eitrigen Pleuritiden der Kleinkinder für ernste, ja sogar lebensgefährliche Erkrankungen; je jünger der Säugling, desto größer ist die Lebensgefahr. Diese Empyemen wurden — mit Ausnahme sehr weniger — bis heute noch größtenteils *operativ* (mit Rippenresektion) behandelt. Die Mortalität der operierten Empyemenfälle ist jedoch besonders bei den Säuglingen und Kleinkindern erschreckend hoch. *Zybell* fand bei 164 Fällen unter 1½ Jahren aus der Literatur nur 40 (24,4%) Heilungen. Mortalität 75,6%.

Finkelstein berichtet bei 40 eigenen Kranken unter 9 Monaten über eine Mortalität von *72,5%*.

Nach *Hodge* ist die Mortalität im 1. Jahre zirka 74%, im 2. Jahre zirka 59%, im 3. Jahre zirka 13%.

Emmet Holt sah fünf Heilungen bei 25 solcher Kranken, *Mortalität 80%*.

Caprioli konnte im Alter von 4—10 Jahren viel günstigere Operationsresultate erreichen. Es heilten ihm 30 von 36 Operierten, das entspricht einer Mortalität *von 17%*. *Ralph C. Spenze* operierte in den Jahren 1913—1920, d. i. in 7 Jahren 204 postpneumonische Pleuritiden im Kindesalter mit einer Mortalität von 44,6%.

Kassovitz berichtet in seinem Buche über auffallend gute Resultate; er verlor von 50 Fällen nur 3; Mortalität 6%!!

Nach *Heubners* Erfahrungen ist die Prognose der Empyemen der Kleinkinder, besonders der operierten, im allgemeinen schlecht.

Ebenso pessimistisch urteilt *Engel* über das Schicksal der an Pleuraeiterungen leidenden Kinder in der neusten Auflage des Handbuches *Pfaundler-Schloßmann*. „Der Verlauf der Pleuraeiterungen ist gewöhnlich außerordentlich übel, besonders wenn sie sich überlassen bleiben. Das Empyem ist stets als eine ernste Erkrankung aufzufassen, um so mehr, je jünger die Kinder sind."

Es soll noch in Betracht genommen werden, daß auch bei den durch Rippenresektion geheilten Kindern schwere Folgen zurückbleiben, wie Skoliosis, Schwartenbildung und konsekutive Schrumpfung (Thorax-Rigidität) eine eingezogene, ständig empfindliche Operationsnarbe, welche beim Kinde für das ganze Leben hindurch als Locus minoris resistentiae zurückbleibt.

Rey überprüfte auf der Freiburger Kinderklinik 31 Pleuraempyem überstandene, operierte Kinder und konnte bei 25 Kindern Wirbelsäule-Deformität (Skoliosis) konstatieren.

Finkelstein äußert sich über die Prognose der operierten Pneumokokkenempyemen der Kleinkinder in seinem Buche ganz besonders pessimistisch und will sehr oft die vorgenommene Operation für den ungünstigen Verlauf der Krankheit verantwortlich machen: „Ich kann mich gleich vielen Beobachtern des Eindruckes nicht erwehren, daß nicht selten, gerade der zu Heilzwecken unternommene blutige Eingriff den Wendepunkt bildet, von dem aus ein bislang noch hoffnungsvoll erscheinender Verlauf unter jäh ansteigendem Fieber und schweren Vergiftungssymptomen unaufhaltsam zum Tode führt."

Es ist aus all diesen Daten verständlich, daß man auch schon früher mit einfacheren Eingriffen (durch Punktion) diese erkrankten Kinder zu heilen bestrebt war; dies gelingt bei Fällen mit geringerem Erguß oft sehr gut (*Lehndorff, Engel, Widovitz, Rowello* usw.).

Die Heilungsstatistik der durch einfache Punktionen behandelten Empyemen ist im allgemeinen auch schon günstiger als die der Operierten.

Zibell sah unter 19 mit Punktion behandelten Fällen 10 Heilungen = *25,6* %.

Holt gelang es auf diese Art von 15 Kindern nur 4 zu heilen = *26,6*%.

Finkelstein berichtet über eine Heilung von 16 unter 50 Fällen = 32%.

Diese Ziffern bedeuten jedenfalls noch eine sehr hohe Mortalität der an Empyemen leidenden Kinder. Das Bestreben, durch ein besseres Heilverfahren noch mehr empyemenkranke Kinder retten zu können, ist eben durch diese Tatsache begründet. —

Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, daß das Optochin (muriaticum wie auch basicum) auf die Pneumokokken eine elektiv desinfizierende Wirkung ausübt (in dem Optochin auf diese wachstumhemmend wirkt).

Auf Grund diesbezüglicher Erfahrungen wird durch *Dzimbowski* schon im Jahre *1915* die gute Heilwirkung des Optochins bei metapneumonischen Empyemen hervorgehoben, wenn er auch noch kein absolutes Vertrauen für das Mittel hatte.

Gralka veröffentlichte seine Beobachtungen mit der Optochinbehandlung



der Pneumokokkenempyemen im Kindesalter im Jahre 1922. (Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 23. H. 3. S. 280.) Es gelang ihm noch nicht, sämtliche Empyemenfälle (Erreger-Pneumokokken!) mit der Optochinmethode heilen zu können, doch heilten von 7 Fällen 5 durch ausschließliche Punktion und Injektion mit Optochin. Der 6. Fall mußte wegen Kombination mit Tbc. auch noch spezifisch behandelt werden. Nur ein einziger Fall war wegen zu starker Eindickung des Pleuraeiters für die Punktions- und Injektionsmethode mit Optochin ungeeignet und mußte zwecks operativer Behandlung der chirurgischen Klinik überwiesen werden. *Gralka schreibt folgendes vor:* Nach vorheriger Probepunktion und genauer bakteriologischen Untersuchung des so entnommenen Eiters soll wo möglich an der tiefsten Stelle des Exsudats mit einem dicken Kanüle in einen Zwischenrippenraum eingestochen und der Eiter mit einer auf die Nadel direkt aufgesetzten 10-ccm-Rekordspritze langsam abgezogen werden. Während der Entleerung der Spritze bleibt die Kanülenöffnung frei, so daß durch die Öffnung der Erguß eventuell durch intrapleuralen Druck auch spontan fließt, später hingegen durch den Hohlraum der Nadel von dem Pat. Luft in den Pleuraraum angesaugt werden kann. Das Eindringen der „unfiltrierten“ atmosphärischen Luft in den Pleuraraum hat weder bei *Gralka* noch bei meinen Fällen irgendwelche schädliche Folgen (sekundäre Infektion usw.) gehabt.

Ich verweise bei dieser Gelegenheit auf meine früheren diesbezüglichen Beobachtungen (siehe Autoserumbehandlung).

Die langsame Entleerung des Eiters mit der Spritze hat den großen Vorteil, daß man auch größere Ergüsse aus dem Pleuraraum ohne Kollapsgefahr in einer Sitzung entfernen kann. Durch vorsichtiges Herumführen der Nadel nach allen Richtungen, besonders aber nach unten, gelingt es meistens, den größten Teil des Exsudates zu entfernen. Im unmittelbaren Anschluß an das Absaugen des Exsudates soll der Pleuraraum mit einer ½%igen frisch hergestellten, sterilen, körperwarmen Optochinum-muriaticum-Lösung gründlichst (d. i. bis die Spülflüssigkeit ganz klar zurückfließt) durchgespült werden. Das Einspritzen der Optochinlösung in den Pleuraraum soll mit einer zweiten, sterilen 10-ccm-Rekordspritze unter sanftem Druck vorgenommen werden. Nach Einführung von 30—40 ccm Spülflüssigkeit soll dieselbe mit der ersten Rekordspritze wieder abgezogen werden, und dies wird so lange immer wiederholt, bis die Spülflüssigkeit fast klar aus dem Pleuraraum zurückfließt.

Je nach dem Alter des Kindes und Größe des Exsudates braucht man zur Spülung 60—100—200 ccm ½%iger Lösung. Nach endgültiger und womöglichst totaler Entfernung der Spülflüssigkeit soll mit der zweiten Spritze aus einer 5%igen salzsaueren Optochinlösung eine gewisse Menge deponiert werden, und zwar *25 mg* pro Kilogramm Körpergewicht. Das entspricht

der Hälfte der Tagesdosis, welche per os pro die und Kilogramm Körpergewicht üblicherweise verabreicht wird. Also z. B. einem 4 kg schweren Säugling 4mal 25 = 100 mg = 10 cg = 2 ccm 5%-Optochin; einem 8 kg schweren Kinde das Doppelte = 20 cg = 4 ccm. Als maximale Dosis wird im Kindesalter *0,5 g*, d. i. 10 ccm von 5%-Optochinlösung angegeben; diese Dosis soll nie überschritten werden, schon aus dem Grunde nicht, weil die kleineren Dosen nie geschadet haben — andererseits, weil sie immer zum Ziele führten. Diese Punktion und Injektion soll in Intervallen von 4—8 Tagen (nach *Gralka*) wiederholt werden, bis der Kranke fieberfrei oder wenigstens mehrere Tage hindurch subfebril wird und der Erguß sich nicht wieder ansammelt. Die definitive Heilung mit dieser Methode gelang *Gralka* nach drei bis acht Eingriffen.

Es soll noch hervorgehoben werden, daß *Gralka* durch eine genaue bakteriologische Untersuchung die Vitalität der Pneumokokken des Exsudates kontrolliert hatte, und er konnte eine ausgesprochene Wachstumshemmung nach der Behandlung konstatieren. Er fand bei diesen Untersuchungen, daß der Erguß schon nach der zweiten Behandlung wesentlich verarmt wird an Pneumokokken — nach der dritten bis vierten Behandlung wurde derselbe meistens steril befunden.

Nun kann ich meine Beobachtungen folgend mitteilen: es soll aber vorweg betont werden, daß ich bei der Behandlung meiner Fälle mich genau an die ursprüngliche Vorschrift gehalten habe. Es wurden nur geringe Veränderungen gemacht, die als zweckmäßig erschienen, und auf welche wir später unten noch zurückkommen.

Fall 1. R. L., 9 Monate alt, Körpergewicht *7500 g*, erkrankt am 20. Februar 1924 an lobärer Pneumonie (rechte untere Lappen). Nach deren Besserung die Krankheit den Charakter einer sogenannten Wanderpneumonie aufwies; es entwickelt sich der Reihe nach eine lobäre Pneumonie, an der rechten mittleren und oberen, bald nach Besserung die der linken unteren und zum Schluß gegen Ende der 4. Woche auf der linken oberen Lungenlappe.

Nach vollkommener Entfieberung bekam das Kind am 18. März 1924 von neuem Temperaturen *bis 39,3°*, und es entwickelte sich in der rechten Brusthälfte ein postpneumonisches Empyem. Probepunktion ergab einen serösen Eiter. Im Eiter sind Pneumokokken nachgewiesen.

Erste Behandlung mit Punktion und darauffolgender Injektion von Optochin am 19. März. Es wird 40 ccm Eiter entfernt. Zur Durchspülung des Pleuraraumes wurden 80 ccm ½%ige Optochinlösung verwendet, nachher deponiert 3 ccm von 5%igem Optochin (= 15 cg). In den folgenden Tagen Temperaturschwankungen zwischen 38—38,2°; aber am sechsten Tage stieg sie von neuem bis 39°.

Am 26. März zweite Punktionsbehandlung. Es wurde 25 ccm Eiter entfernt. Pneumokokken bedeutend weniger vorhanden. Deponiert wird 3½ ccm 5%iger Optochinlösung.

Am 27. März Temperatur 37,6—37,8°. Aber am 30. März erscheint wieder eine erhöhte Temperatur bis 38,0°.

Am 31. März dritte Behandlung; diesmal gelingt mir nur 10 ccm Eiter entfernen zu können. Die Spülflüssigkeit brachte noch etwas Fibrinflocken heraus. Im Eiter Pneumokokken kaum vereinzelt nachweisbar. Nun folgen drei fieberfreie Tage. Am vierten Tage Temperatur 37,4—37,6°.

Am 4. April vierte Behandlung. Es gelingt mit der Punktionsnadel kaum 6 ccm dicken Eiter, auch das teils durch die Spülflüssigkeit, zu entfernen. Im Eiter keine Pneumokokken nachweisbar. Es wird 3 ccm (= 15 cg) Optochin deponiert. In den nächsten Tagen Vormittag fieberfrei, Nachmittag 37,2—37,4°.

Am 10. April fällt Probepunktion negativ aus. Das Kind erholte sich rasch. Geheilt ohne Residuem oder andere Folgen. Gar keine Störungen des Seh- oder Hörvermögens, weder während, noch am Schlusse der Optochinbehandlung.

Fall 2. B. M., 4 Jahre alter Knabe, Gewicht 15 kg, krank seit 4 Wochen mit Fieber und Husten. Kommt vom Lande.

Am 27. April 1925. Temperatur 39°, Puls 120, Atemzahl 40, stöhnt. Von der Mitte der rechten Scapula abwärts massive Dämpfung, darüber abgeschwächtes Atem. Kind ist stark abgemagert. Probepunktion ergibt Eiter. Erreger-Pneumokokken massenhaft nachweisbar.

Am 29. April erste Punktionsbehandlung. Eitermenge 240 ccm entfernt. Zur Spülung wurde 90 ccm ½%iger Optochinlösung verbraucht. Deponiert 6 ccm Optochin = 30 cg.

Am 30. April Temperatur 37,2—37,8°.

Am 1. Mai Temperatur 37,8°. Kind lebhaft.

Am 2. Mai Temperatur 37,6—38°.

Am 3. Mai Temperatur 37,8—38,4°.

Am 4. Mai zweite Punktionsbehandlung. Es wird 140 ccm Eiter mit der Spritze abgezogen. Deponiert 30 cg Optochin (= 6 ccm). Die Temperatur schwankte in den nächsten Tagen zwischen 37,4—37,8°, im Eiter wesentlich weniger Pneumokokken sichtbar.

Am 10. Mai dritte Behandlung. Menge des entfernten Eiters 60 ccm. Im Eiter hier und da noch Pneumokokken sichtbar. Am 14. Mai fieberfrei. Wohlbefinden. Am 17. Mai wieder subfebrile Temperaturen, Dämpfung etwas vergrößert. Am 18. Mai vierte Behandlung. Es wird nur 25 ccm Eiter entfernt. Deponiert 6 ccm. Im Eiter nur ganz vereinzelte Pneumokokken. Das Kind ist zwischen 19.—23. Mai tagsüber fieberfrei, abends 37,1—37,2°. Am 24. Mai fünfte Behandlung. Es gelingt, teils mit der Spülflüssigkeit, nur noch 12 ccm dicken Eiter zu entfernen. Deponiere in den Pleuraraum 25 cg Optochin (= 5 ccm). Eiter steril!

Am 28. Mai fieberfrei. Wohlbefinden. Über der Stelle des Empyems gut hörbare Atemgeräusche, gar keine Dämpfung.

Am 31. Mai Probepunktion negativ.

Am 10. Juni geheilt entlassen.

Fall 3. Sz. R., 3 Jahre alt, Mädchen. Körpergewicht 14 kg. Erkrankt am 8. März 1927 an einer Pneumonie des linken unteren Lappens. Bis zum

elften Tage lytische Entfieberung. Sehr bald wieder subfebrile Temperaturen. Ursache: Empyem.

Am 24. März: Probepunktion ergibt gelblichtrüben Eiter, darin Pneumokokken massenhaft. Ich habe in Intervallen von 4—5 Tagen drei Punktionsbehandlungen mit darauffolgenden Injektionen vorgenommen, wobei zum ersten Malle 5 ccm, dann 6 ccm 5%ige Optochin deponiert wurde. Schnelle Entfieberung. Prompte Heilung.

Fall 4. K. L., 2 Jahre alt, Knabe. Körpergewicht 11,200 kg. Kommt vom Lande. Anamnese: Vor 3 Wochen Pneumonie überstanden. In einer Woche entfiebert. Nach 2–3 tägigem relativen Wohlbefinden wieder Temperaturen von 38—39°. Viel abgemagert seit dem Beginn der Erkrankung.

Stutus am 10. Mai 1926: Temperatur 38,6°. Stöhnt manchmal. Beschleunigtes Atmen. Puls 140. Links hinten unten massive Dämpfung mit ziemlich ausgesprochener Resistenz. Probepunktion ergibt Eiter mit viel Pneumokokken darin.

Am 11. Mai erste Punktionsbehandlung. Nach Entfernung von 80 ccm Eiter werden 5 ccm, d. i. 25 cg, Optochin deponiert (injiziert in den Pleuraraum). Rascher Temperaturabfall auf 37—37,8°. Kind lebhafter, ißt gut.

Am 16. Mai zweite Behandlung. Entfernte Menge des Ergusses 50 ccm, injiziert 25 cg Optochin.

Im Eiter viel weniger Diplokokken.

Temperatur vom 17.–22. Mai, schwankt zwischen 36,8, 37,3, 37,4°.

Am 23. Mai dritte Behandlung. Erguß nur 20 ccm. Es wird 5 ccm = 25 cg Optochin injiziert. Zwischen 24. und 28. Mai vollkommen fieberfrei. Allgemeines Befinden gut.

Am 29. Mai vierte Behandlung. Es gelingt nur 5 ccm dicken Eiter zu entfernen, auch das teils mit der Spülflüssigkeit (0,5%iger Optochinlösung). Eiter steril; gar keine Pneumokokken nachweisbar. Vom 30. Mai bis 8. Juni fieberfrei. Am 9. Juni Probepunktion negativ. Geheilt.

Fall 5. L. Br., 11 Monate alt, Mädchen. Gewicht 7400 g. Erkrankt am 27. Dezember 1926 mit rechtsseitiger Pneumonie (zuerst untere, später auch mittlere und obere Lungenlappe). Obwohl eine Besserung der Lungeninfiltration mit Sicherheit nachgewiesen. Temperaturen noch am 7. Januar 1927 38,4 bis 38,6°. Am 7. Januar Probepunktion: positiv. Im Eiter viele Pneumokokken. Am 8. Januar erste Optochinbehandlung. Es wird mit der Spritze 65 ccm Eiter abgezogen, gespült mit 60 ccm ½%iger Optochinlösung; deponiert 3 ccm = 15 cg Optochin. Die Temperaturen werden in den nächsten Tagen mäßiger, 37,8–37,5°, am dritten Tage steigt das Fieber bis 38°, am vierten sogar bis 38,9°.

Am 12. Januar zweite Punktionsbehandlung. Abgezogen nur 10 ccm Eiter, darin viel weniger Diplokokken. Temperaturabfall. In den nächsten 4 Tagen Temperatur 37,2–37,5°. Am fünften Tage jedoch schon 38,3—38,4°.

Am 18. Januar dritte Behandlung mit negativem Resultat. Nach Röntgendurchleuchtung (zwecks Kontrolle) gelingt es am 22. Januar mit der Punktionsspritze, nur ganz mininale Mengen Eiter zu entfernen, darin gar keine Diplokokken. Die Spülflüssigkeit bringt dann noch ziemlich viel Eiter bzw. Fibrinflocken heraus. Aufhellung der Stelle der Dämpfung. Temperaturen allmählich mäßiger. Kind lebhafter. Appetit kehrt zurück.

Am 30. Januar Röntgenkontrolle. Vollkommenes Verschwinden des Ergusses nachgewiesen. *Keine Schwartenbildung. Lungenbewegungen frei.* Am

1. Februar fieberfrei. Erholt sich langsam, doch allmählich: Gewicht in Zunahme. Am 14. Februar, d. i. nach 6 Wochen vom Krankheitsbeginn, erreicht das ursprüngliche Körpergewicht 7500 g. Am 4. März 8600 g. Am 7. Mai 9100 g. Am 21. Juni 9500 g.

Fall 6. M. T., 2¾ Jahre alt, Knabe. 3 Wochen vor der Erkrankung, d. i. zwischen 6.—15. Dezember 1925. *Masern* überstanden. Seit einer Woche Temperaturen zwischen 38—39°. Kam am 5. Januar 1926 in meine Beobachtung. Mit einer Pneumonie der rechten oberen Lungenlappe, nachher erkrankt, infiltriert auch die mittlere und untere Lappe. Behandelt mit Pneumokokkenserum Merck mit sichtbarem, gutem Erfolge. Mittelschweres Krankheitsbild. Lytischer Temperaturabfall. Am 9. Tage fieberfrei.

In den nächsten 6 Tagen wieder subfebrile Temperaturen. Am 19. Jan. Probepunktion ergibt serös trübe Flüssigkeit, darin sehr viele Diplo-(Pneumo-) Kokken.

Es wird gleich jetzt 60 ccm abgezogen. Am 21. Januar erste Punktionsbehandlung. Es werden weitere 50 ccm des Ergusses entfernt, wovon ein Teil nur durch die mit 60 ccm ½%iger Optochinlösung gemachte Spülung aus dem Pleuraraum zu entfernen gelang.

Es wird 4 ccm Optochinlösung = 20 cg als Depots eingespritzt. In den nächsten Tagen subfebril. Allgemeines Befinden gut. Am 25. Januar zweite Optochinbehandlung. Es wird 25 ccm dicker Eiter, teils mit Hilfe der Spülflüssigkeit (50 ccm) entfernt. Deponiert 20 cg Optochin am 29. Januar. Nach vorherigen subfebrilen Temperaturen bis 38,8° gestiegen. Probepunktion (wiederholt) negativ. Es wird trotzdem 5 ccm = 25 cg Optochin in den Pleuraraum deponiert. Am 30. Januar unregelmäßige Temperaturen: 38,3, 38,8, 37,3°, ja sogar 39,1°. Puls 120. Atemzahl 60. Am 31. Januar Tendenz zur Temperatursteigerung 38—39,3°. Puls 116. *Röntgendurchleuchtung zeigt zwei Abkapselungen des Ergusses, durch eine Scheidewand abgetrennt.* Vierte Punktion. Es wird aus dem einen Fach 10 ccm, aus dem anderen Fach hingegen 83 ccm dicker Eiter, teils durch die Spülflüssigkeit (100 ccm) entfernt. Deponiert insgesamt 5 ccm = 25 cg Optochin. Am 1. Februar Temperaturabfall: 37,3—37,4°. Puls 96. In den nächsten Tagen zuerst subfebrile Temperaturen, dann Temperatur 38,2—38,7°. Am 5. März fünfte Punktion. Es wird aus dem einen Fach 82 ccm, aus dem anderen 30 ccm Eiter entfernt, teils wieder mit Hilfe der Spülflüssigkeit (40 ccm + 60 ccm). Deponiert insgesamt 6 ccm = 30 cg Optochin. Innerhalb 10 Stunden fieberfrei. Allgemeines Befinden gut. Binnen 3 Tagen neuerliche Ansammlung des Ergusses. Am 8. Februar sechste Punktion. Es wird nur aus dem einen Fach 48 ccm dicker Eiter entfernt. Spülflüssigkeit verwendet 100 ccm. Deponiert 6 ccm Optochin. Nach dreitägiger Fieberfreiheit wieder subfebril. Am 12. Februar Temperatur 38,2°. Siebente Punktion. Es wird 72 ccm Eiter entfernt. Sonst wie früher 6 ccm Optochin deponiert. Am 15. Februar. Achte Punktion ergibt nur 5 ccm dicken, zähsterilen Eiter. Deponiert nochmals 6 ccm Optochin. Am 22. Februar. Probepunktion ergibt nur 3 ccm dicken, gelatinösen Eiter. Steril. Ohne weitere Behandlung fieberfrei geheilt. Es hat sich ziemlich rasch erholt und gekräftigt. Im Juli 1927, d. i. 18 Monate später, erhalte von den Verwandten neue Nachrichten: „Das Kind ist stark, dick, fühlt sich ganz wohl, seitdem nie krank gewesen."

Fall 7. K. B., 15 Monate alt, Knabe. Vor 2 Monaten Pneumonie überstanden. Dann entfiebert. 2 Wochen später neuerliche Temperaturen, welche

seit 4 Wochen auf 38° und darüber steigen. Hustet viel, appetitlos, abgemagert. Am 28. April 1926. Körpergewicht 9000 g. Hochgradig abgemagert. Unterhalb des linken Schulterblattes massive Dämpfung mit abgeschwächtem Atmen. Eine zweite Dämpfung auch in der linken Achsellinie zwischen dritter bis fünfter Rippe. *Röntgendurchleuchtung* unterstützt die klinische Feststellung, daß *beim Kinde zwei abgekapselte Eiteransammlungen vorhanden sind.* Temperatur 38,2–38,6°. Puls 120. Atemzahl 44. Am 29. April erste Behandlung. Mit der Punktionsnadel wird sowohl aus der hinteren Eitersammlung, wie auch aus der Abkapselung der Eiter entfernt, und zwar (12 ccm von rückwärts) daselbst 4 ccm = 20 cg Optochin deponiert. Nach 2 Tagen punktiert die Abkapselung und durchgespült. Entfernt 8 ccm Eiter (20 ccm Spülflüssigkeit). Im Eiter überall Diplo- (Pneumokokken). Temperaturen immer weniger. Am 3. Mai neuerliche zweite Punktion. Es wird kaum 2–3 ccm Eiter entfernt. Dämpfungen aufgehellt. Rückwärts wie auch im Achsel Reibegeräusche. Im Eiter keine Diplokokken. Jeden Tag geringere Temperaturen. Am 5. Mai fieberfrei, 37,2 36,9°. Appetit besser, lebhafter. Am 6. Mai Gewicht 9270 g, also zugenommen. Fieberfrei. Geheilt entlassen. Am 16. August 1926. Ich sehe ihn wieder. Gewicht 10,650 kg. Gesichtsfarbe rosig. Lebhaft. Turger gespannt. Lungen: überall gut hörbare Atemgeräusche. Im Monat Juni 1927 erfahre ich von den Eltern, daß das Kind stark geworden ist. Hustet nicht. Seitdem nie krank gewesen. *Bei diesem Falle waren daher zwei abgekapselte Eiteransammlungen, welche separat zu behandeln waren, nach welcher beide sehr rasch geheilt sind.*

Es wird auch durch *Finkelstein* hervorgehoben, daß die Empyemen der Säuglinge und Kleinkinder eine Neigung zur Abkapselung haben.

Fall 8. W. S., 15 Monate alt, Knabe. Anamnese: Vater vor Jahren an Lungentuberkulose gelitten, welche nach langwieriger Behandlung stillstand.

Das Kind wurde am 11. März 1926 wegen Mastoiditis (durch Prof. *Gyergyai*) operiert. Einen Tag nach der Operation Temperatur plötzlich bis 39, 39,7° gestiegen. Ursache: Pneumonie der rechten unteren Lungenlappe. Die Pneumonie verlief in 9 Tagen bei üblicher Behandlung. [Erhielt intramuskulär Pneumokokken-Serum *(Merck)*, einmal 100 Einheiten = 3 ccm, dann 200 Einheiten = 6 ccm.]

Nach Ablauf der Pneumonie Empyemerscheinungen. Probepunktion ergibt Eiter mit vielen (Pneumokokken) Diplokokken. Am 23. März. Nach 2 Tagen die erste Punktionsbehandlung, wobei nach erfolgter Durchspülung mit 100 ccm Spülflüssigkeit eine verhältnismäßig große Menge Eiter = 440 ccm entfernt wird. Deponiert 4 ccm = 20 cg Optochin. 4 Tage später, am 27. März, zweite Optochinbehandlung. Diesmal 200 ccm Eiter entfernt, gespült mit 150 ccm, deponiert 5 ccm = 25 cg Optochin. Temperaturen allmählich niedriger, doch bei 38° geblieben. Der Erguß sammelt sich jedoch sehr schnell wieder an. Am 4. April, d. i. nach 8 tägigem Intervall, dritte Behandlung. Abgezogene Eitermenge jetzt größer als früher (340 ccm). Gespült mit 200 ccm ½%iger, deponiert 5 ccm 5%ige Optochinlösung.

Im Eiter auffallend wenig Diplokokken. Temperatur sinkt jetzt bis 37,6, 37,4°; doch schon am vierten Tage wieder 38,6, sogar bis 38,8° gestiegen. Dämpfung auch ausgedehnter. Am 9. April vierte Punktionsbehandlung. Abgezogen 210 ccm Eiter. Spülung mit 200 ccm, deponiert 5 ccm Optochin. Die Temperatur bleibt jetzt nur einen Tag niedrig (36,9, 37,5°), steigt schon nach 3 Tagen wieder bis 38,6 und 39,1°. Am 12. März fünfte Punktions-

behandlung. Es wird teils mit Hilfe der Durchspülung, mit 300 ccm ½%iger Optochinlösung, 176 ccm Eiter mit viel Flocken entfernt, welche die Nadel mehrmals verstopft haben. Im Eiter gar keine Diplokokken mehr nachweisbar. Binnen 24 Stunden fällt die Temperatur bis 36,9, 37,3° (rektal). Schon am nächsten Tage zeigt sie jedoch neuerlich eine Tendenz zum Steigen: 37, 37,8, 38,3°. Am 15. April 37,8, 38,4, 38,7°.

Am 16. April steigt die Temperatur sogar bis 39,0°, daher wird am selben Tage eine neuerliche (sechste) Punktionsbehandlung vorgenommen, gleich wie vorher.

Die Menge des Ergusses bleibt unverändert, 176 ccm. Er scheint steril zu sein. *Diplokokken gar keine mehr vorhanden. Es ist auffallend, daß im Ausstrichpräparat sehr wenig Eiterzellen, mehr Detritus vorhanden sind.* Auch die wenig vorhandenen Zellkerne färben sich sehr blaß. 2 Tage nach der Punktion hat das Kind nur subfebrile Temperaturen; am dritten Tage jedoch die Temperatur wieder bis 39,1°.

Am 19. April siebente Punktionsbehandlung. Es wird mit Hilfe der reichlichen Durchspülung des Pleuraraums 100 ccm Eiter entfernt, nachher deponiert 6 ccm = 30 cg Optochin. Mit der Spülflüssigkeit wird sehr viel Eiter, Detritus- und Fibrinflocken, entfernt. Verlauf wie vorher. Ein Tag nach der Punktion fieberfrei, am zweiten Tag subfebril, am dritten Tag wieder erhöhte Temperaturen: 38,0, 38,3, 39,1°. Neuerliche Ansammlung der Ergusses. Am 22. April achte Punktion. Es wird wieder 90 ccm Eiter entfernt, welcher aus lauter Zell-Detritus besteht. Gar keine Bakterien nachweisbar. Der Eiter ist dem tuberkulösen Eiter ähnlich. *Pirquet positiv.*

Es wird eine *Quarzbestrahlung* der kranken Brusthälfte begonnen, welche das Kind gut verträgt. Nach 3 Tagen wieder hohe Temperaturen (39,5 bis 39,7°) und neuerliche Ansammlung des Ergusses. Am 25. April neunte Punktion. Erguß 94 ccm entfernt. Weitere Quarzbestrahlungen täglich. Wegen neuerlicher Ansammlung des Ergusses am 29. April zehnte Punktion ohne Optochin. Es wird nur noch 40 ccm Eiter gefunden. Die Temperaturen werden zwar mäßiger wie früher, doch *verloren die Eltern die Geduld und das Vertrauen, ihr Kind mit Punktionen heilen zu können. und übergaben dasselbe trotz Warnung meinerseits einem Chirurgen, der Rippenresektion vornimmt.* Die Wunde zeigte Wochen hindurch gar keine Heilungstendenz, und es entleerte sich durch die Wunde sehr viel Eiter. Das Kind wird in 3—4 Wochen doch allmählich subfebril. Es erholt sich bei Quarz, später Sonnenbehandlung und reichlicher Ernährung soweit, daß es schon gerne herumgeht, lebhaft wird, und mit sehr gutem Appetit ißt. Es wird nach Hause aufs Land getragen. Die Wunde heilt auch hier binnen weiteren 3 Monaten nicht. Schließlich bekommt es einen Darmkatarrh, welcher dann zum Tode führt.

Inzwischen entwickelt sich beim Vater eine offene Lungentuberkulose, es erkrankt auch die Mutter mit Lungenspitzenkatarrh, und es tritt bei einer 18jährigen Schwester des Kindes eine galoppierende Schwindsucht ein.

Dieser letzte Fall mußte etwas ausführlicher besprochen werden. Wie aus den Daten ersichtlich ist, erkrankte zwar das Kind an einem postpneumonischen Empyem (Erreger Pneumokokken nachgewiesen), doch entwickelte sich während der Behandlung desselben mit Optochin eine eitrige, tuberkulöse Pleuritis. Mit der kombinierten Punktion und Quarzbehand-

lung besserte sich zwar etwas der Zustand, doch wurde das Kind durch die Eltern einer Operation unterworfen.

Wie aus den mitgeteilten Krankengeschichten hervorgeht, gelang es uns bei 7 von 8 Fällen von Pneumokokkenempyemen mit der Optochinbehandlung (Punktiondurchspülung und Deponierung von Optochin) *vollkommene Heilung zu erzielen.* Der achte Fall, als Mischerkrankung, sollte eigentlich bei der Berechnung des Heilungsprozentes ausgeschieden werden, und dann haben wir eine Heilung von 100%. Wird doch auch der achte Fall in die Rechnung mit hereingezogen (obwohl es infolge der sicher falsch gemachten Operationsindikation mehrere Monate später gestorben ist), so verloren wir ein Kind unter den acht behandelten; es entspricht einer Mortalität von 12,5%. Werden diese Erfolge mit den bisher üblichen Operationsresultaten verglichen, so muß die Entscheidung zugunsten der Optochinbehandlung fallen. *Die Optochinbehandlung* in der oben beschriebenen Form *scheint*, wenigstens unseren Beobachtungen nach, *ganz gefahrlos zu sein.* Es wurden wenigstens weder während noch nach der Behandlung gar keine unangenehmen oder schädlichen Nebenwirkungen beobachtet. Es soll besonders hervorgehoben werden, daß *auch von seiten des Gehörorgans wie auch des Sehvermögens nie, auch keine vorübergehenden, Störungen beobachtet werden konnten.*

Die Optochinmethode führt zum vollkommenen Heilerfolg — restitutio ad integrum bei den Pneumokokkenempyemen der Kleinkinder.

Demgegenüber stehen die schweren Folgen der Operationen (Rippenresektion): Schwartenbildung, Thoraxridigität, konsekutive Schrumpfungen, sehr oft Skoliose, dabei ein ständiger, für das ganze Leben hindurch bleibender Defekt der Brustwand. Die Operationsstelle mit ihrer eingezogenen Vernarbung gefährdet als Locus minoris resistentiae noch lange Zeit hindurch das Kind. (Vor nicht langer Zeit beobachtete ich bei einem 4jährigen Mädchen, das vor 1½ Jahren wegen postpneumonischem Empyem operiert wurde, einen tuberkulösen Prozeß an der Stelle der Operationswunde.)

Die Säuglinge reagieren auf die Optochinbehandlung — meinen Beobachtungen nach — besser und schneller als die älteren Kinder. Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß bei den Säuglingen im kleineren Pleuraraum viel weniger Eiter vorhanden zu sein pflegt als bei den älteren Kindern.

Aus demselben Grunde heilen die Säuglinge nach wenigeren

Eingriffen (Punktion und Injektion) *als die größeren Kinder.* Die Heilungsdauer ist daher eben bei den Säuglingen viel kürzer — die Erfolge scheinen noch viel günstiger zu sein — als bei älteren Kindern; demgegenüber wird *durch die Operationsbehandlung eben diese jüngste Altersklasse am meisten gefährdet. (Mortalität durchschnittlich 70%.)*

Ich möchte noch kurz auf einige Beobachtungen hinweisen, welche bei der Nachprüfung der Methode in Betracht genommen werden sollten.

1. *Die Optochinbehandlung soll möglichst früh begonnen werden, sobald die Diagnose klinisch wie auch bakteriologisch sichergestellt wird.* Je früher die Optochinbehandlung eingeführt wird, desto rascher reagiert das Kind, um so besser sind die Heilerfolge und desto kürzer die Heilungsdauer.

2. *Die ersten zwei bis drei Eingriffe* (Punktion und Injektion = Deponierung von Optochin in den Pleuraraum) *sollen in 3—4tägigen Intervallen unbedingt wiederholt werden.* Es scheint nicht ratsam zu sein, länger zu warten; denn dann haben die Pneumokokken mehr Zeit, sich zu vermehren und mehr Erguß zu produzieren. — Nach der dritten Behandlung können wir eventuell länger warten und den Zeitpunkt des Eingriffes von den Temperaturen, allgemeinen Symptomen, Änderung der gedämpften Stelle usw. abhängig machen.

3. *Die Spülung des Pleuraraumes nach Gralka mit ½%igem Optochin scheint von großem Vorteil zu sein.* Ich stimme in dieser Frage auf keinen Fall dem Franzosen *Pierre Worringer* bei, der gegen die Spülung Stellung nimmt und ohne dieselbe gleich gute Resultate erreicht haben will. Ich habe besonders bei spät in Behandlung gekommenen Fällen, aber auch sonst oft, solche Eitermengen entfernen können, welche ohne Spülung selbst durch ganz dicke Kanülen nicht entfernt werden könnten.

4. *Bei größeren Ergüssen der älteren Kinder sollen anstatt 10-ccm-Rekordspritzen 20-ccm-Spritzen benützt werden, damit die Eingriffsdauer verkürzt werden soll.*

5. *Man soll aus Angst vor Optochinvergiftung nicht zu kleine Dosen Optochin deponieren.*

25 mg pro Kilogramm Körpergewicht gerechnet, kann sogar dem ganz jungen Säugling in den Pleuraraum eingespritzt werden.

6. *Es ist äußerst wichtig, besonders bei jungen Säuglingen, die sorgfältige Pflege der zur Punktion benützten Hautpartie.*

Die vor der Punktion auf die Haut gebrachte Jodtinktur soll gleich nach dem Eingriff mit Spiritus viniconc. tunlichst abgewaschen werden, an den nächsten Tagen dann 2—3mal täglich mit Borvaseline oder Lanolinsalbe beschmiert werden.

7. *Bei jungen Säuglingen oder unruhigen älteren Kindern scheint (wegen Schonung des Herzens) vor den ersten beiden Eingriffen eine Injektion von Kampfer, Hexeton oder, weil die Wirkung schneller und sicherer, von Kardiazol angebracht.*

Die beschriebene Optochinmethode scheint eine kausale Therapie der Pneumokokkenempyemen der Kleinkinder zu sein. Die Zahl der eigenen Fälle ist zu gering dazu, daraus weitgehende Schlüsse ziehen zu dürfen. Wenn es aber in Betracht gezogen wird, daß *Gralka* bei 7 Fällen, *Worringer* bei 5, ich bei 8, insgesamt daher bei 20 Fällen fast gleich gute, sogar sehr günstige Resultate gesehen haben, scheint der Wunsch begründet zu sein, in der Zukunft bei postpneumonischen, d. h. Pneumokokkenempyemen, die Optochinbehandlung häufiger anzuwenden, um die Stichhaltigkeit der hier veröffentlichten Beobachtungen bei einem größeren Krankenmaterial feststellen zu können.

Die bis jetzt erzielten sehr günstigen Heilerfolge begründen die Hoffnung, daß diese Methode die viel unangenehmere Rippenresektion bei den Pneumokokkenempyemen der Säuglinge und Kleinkinder verdrängen wird.

Literaturverzeichnis.

Gaudier, D. med. Wschr. 1911. S. 2016. — *Nyström*, D. med. Wschr. 1913. S. 2315. — *Rosenstein*, Berl. kl. Wschr. 1920. S. 642. — *Weiland*, Berl. kl. Wschr. 1920. S. 392. — *Dziembowski*, D. med. Wschr. 1915. S. 1571. — *Leschke*, D. med. Wschr. 1915. S. 1359. — *Pfaundler-Schloßmann*, Handb. d. Kinderh. Bd. 3. S. 646. 1924. — *Feer*, Lehrb. d. Kinderh. 1917. S. 342 *(Pirquet)*. — *Finkelstein*, Lehrb. d. Säuglingskrankh. 1921. S. 619. — *Bókay*, A gyermek orvoslas tankönyve. 1911. S. 414. — *Heubner*, Lehrb. d. Kinderh. Bd. 2. S. 335. 1911. — *Kassovitz*, Prakt. Kinderh. 1910. S. 493. — *Lehndorff*, Lehrb. d. Kinderkrankh. 1917. — *Lust*, Diagn. u. Ther. d. Kinderkrankh. 1920 u. 1926. — *Engel*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 113. S. 330. 1926. Ref. — *Worringer-Pierre*, Arch. de Méd. des enfants. Bd. 27. Nr. 12. 1924. — *Rey*, Arch. f. Kinderh. Bd. 72. S. 261. 1923. — *Hodge*, Arch. of Pediatr. Bd. 38. Ref. Ztrbl. f. ges. Kinderh. Bd. 11. H. 3. S. 105. — *Wilensky*, Amer. journ. Ref. Ztrbl. f. ges. Kinderh. Bd. 11. H. 1. S. 29. — *Rauello*, Clin. chirurg. Jahrg. 2. H. 78. Ref. Ztrbl. f. ges. Kinderh. Bd. 12. H. 4. — *Widovitz*, Arch. f. Kinderh. Bd. 70. S. 246. 1922. — *Caprioli*, La Pediatria. 30. Ref. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 26. S. 319. — *Ralph C. Spenze*, Amer. journ. Ref. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 21. 1924. — *Leitner*, Wiener kl. Wschr. Nr. 8. 1918.



VII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik, Stefanie-Kinderspital in Budapest [Direktor Prof. Dr. *Johann v. Bókay*].)

Über die Behandlung der Säuglingsfurunkulose (Reiz- und Vakzinetherapie).

Von

Prof. Dr. ZOLTÁN v. BÓKAY,
klinischer Adjunkt.

Die Therapie der Säuglingsfurunkulose war bis zur letzten Zeit eine ziemlich erfolglose, da bei jenen Fällen, wo die Furunkulose eine größere Ausdehnung annahm, ein erheblicher Teil unserer Kranken, besonders der künstlich ernährten, an der konsekutiven Sepsis zugrunde ging. In den letzten Jahren beginnt die Therapie festere Grundlagen zu gewinnen, und in der folgenden Veröffentlichung seien die diesbezüglichen Versuche und Erfahrungen der Klinik beleuchtet.

Vor allem möchten wir über jene Versuche berichten, bei denen wir die Heilung der Furunkulose durch Steigerung der Reaktionsfähigkeit des Organismus zu erreichen trachteten. Dies hatten *J. Gale, D. Dupasquer, Nurney* durch Injektionen von Eigenblut zu erreichen versucht. *Brunners* und *Breuers* injizierten intravenös hämolysiertes Blut; *Buschke* und *Langer* sind der Meinung, daß Eigenblutinjektionen nur dieselbe Wirkung besitzen wie die sonstige Reiztherapie; sie besitzen daher auch nur den gleichen Wert und weisen die gleichen Erfolge auf.

Über Injektionen von Mutterblut, mittels welcher wir den Organismus einerseits passiv immunisieren, andrerseits auch eine Reizwirkung ausüben, haben schon mehrere ungarische und ausländische Autoren berichtet. An unserer Klinik wendeten wir sie bei 11 Säuglingen — allerdings nur bei mittelschweren Fällen — an, und alle heilten in verhältnismäßig kurzer Zeit.

In den Rahmen der Reiztherapie fällt eigentlich auch die Therapie mit *Stanoxyl*, ein französisches Präparat des Stannum oxydatum, das wir in Form von Tabletten innerlich verab-

reichten, und zwar gaben wir dreimal täglich eine zerdrückte Tablette, in Milch verrührt. Unsere Resultate faßt Tabelle Nr. 1 zusammen.

Tabelle 1.

Nr.	Name Alter	Ernährung	Furunkulose	Schwere	Beginn	Bisherige Behandlung	Stanozyl Beginn	Stanozyl Dosis	Stanozyl Erfolg
1.	1966/1926 S.G., 3 Mon.	künstlich	sekundär (atrophia)	schwer	6. XI.	Inzisionen	7. XII.	3 mal 1 Tabl.	geheilt 12. XII.
2.	2147/1926 B.M., 5 Mon.	„	primär	„	30. XII.	„	6. I.	2 mal 1 Tabl.	geheilt 30. I.
3.	1140/1927 O. L., 3 Mon.	„	„	„	18. XII.	„	11. I.	2 mal 1 Tabl.	geheilt 6. II.
4.	1418/1927 Cz. P., 3 Mon.	Mutterbrust	„	sehr schwer	27. XII.	„	28. I.	3 mal 1 Tabl.	am 5. II. moribund entlassen

Wie wir sehen, kann das Resultat als ein ganz gutes bezeichnet werden; wir erreichten eine Heilung bei 75 %, und auch die Dauer der zur Heilung benötigten Zeit war eine günstige; sie bewegte sich zwischen 15 und 26 Tagen; durchschnittlich heilten unsere Fälle in 22 Tagen. Gleich günstige Erfolge erzielte *Hübschmann*. Vielfach wurden Milchinjektionen gelobt. Wir haben Milchinjektionen bei Furunkulose bisher nicht in Anwendung gebracht, möchten deshalb nur die guten Resultate anderer Autoren erwähnen. Über den Wert der Omnadininjektionen sind die Ansichten geteilte.

Bei zwei Fällen — es handelte sich um sehr schwere septische Kranke — versuchten wir die Transfusion von Mutterblut. Bei dem einen Fall wurde durch die in die Vena saphena parva eingeführte Goldkanüle 80 ccm, bei dem anderen Fall 70 ccm Mutterblut (natürlich nach erfolgter Bestimmung der Blutgruppe) injiziert, einen Erfolg konnten wir aber nicht verzeichnen; beide Kinder starben.

Die eben dargestellten, nicht immer günstigen Resultate bewegten die Autoren in die Richtung der immer mehr in den Vordergrund gelangenden kausalen Therapie, der Vakzinebehandlung.

Nach einigen vereinzelten Beobachtungen erschien die erste systematische Zusammenfassung auf diesem Gebiet von *Wechselmann* und *Michaelis;* sie behandelten 19 Säuglinge mit Staphylokokkenvakzinen und berichten über gute Erfolge. Sie injizierten jeden achten Tag; die Menge stieg von 50 Millionen

auf 500 Millionen. Sie geben polyvalenten Vakzinen den Vorzug und sprechen dem Verfahren eine spezifische Wirkung zu (d. h. sie halten es nicht für Eiweißreiztherapie); dies beweist das Entstehen der negativen Phase, erkennbar am Verhalten des Opsoninindexes. Die Bestimmung des letzteren halten sie vom Standpunkt der Therapie als überflüssig. Nach den aussichtsreichen Resultaten von *Varney, Wolson, Harrihausen, Szily, Zweig* beschäftigte sich *Frankenstein* eingehend mit dieser Frage; er konnte sehr gute Erfolge verzeichnen, stellt jedoch die Frage auf, ob man die Wirkung tatsächlich als eine spezifische auffassen soll? Er kommt zu dem Schluß, daß Neugeborene und Säuglinge aktiv wahrscheinlich nicht immunisierbar sind, die therapeutische Wirkung der Vakzine ist daher keine spezifische, sondern bloß eine Proteinkörperwirkung. Dementsprechend verabreicht er die Vakzine täglich oder jeden zweiten Tag (Dosen von 50 bis 500 Millionen), und so waren die Resultate noch bessere. Im allgemeinen hält er die Vakzinetherapie für erfolgreich. Derselben Meinung ist *Langer;* er leugnet zwar den spezifischen Charakter der Vakzinetherapie, empfiehlt sie dennoch als Proteintherapie mit einem einheitlichen und gleichmäßig konzentriertem Material. *Müller* sah gute Resultate bei Verwendung des unspezifischen Aolan. *Vaglio* berichtet ebenfalls über gute Erfolge bei den mit Vakzine behandelten Fällen. Versagte bei dem einen oder anderen Fall die heterologe Vakzine, so bereitete er eine Autovakzine. Die Bestimmung des Keimgehaltes der Vakzine hält er für überflüssig. Er empfiehlt die Vakzinetherapie in je weiterem Kreis auch prophylaktisch zu verwenden, besonders bei Kindern, die längere Zeit in Krankenanstalten verbringen. Nachdem wir mit den früheren Behandlungsverfahren keine zufriedenstellenden Resultate auf dem Gebiet der Behandlung der Säuglingsfurunkulose erzielen konnten, hatten wir die Vakzinetherapie schon in den Jahren 1919 und 1920 versucht, konnten aber damals aus äußeren Gründen keine rechten Erfolge aufweisen. Unter dem Einfluß der bei der erfolgreichen Behandlung der Kolipyelozystitis angewandten Vakzinetherapie nahmen wir unsere Versuche wieder auf, und nun erbrachte die verbesserte Technik, vielleicht auch das erhöhte Vertrauen, so wie das Bewußtsein, daß wir auch bei etwas zu großer Bemessung der Dose keine Schädigung zu befürchten haben, die in den folgenden Ausführungen beschriebenen schönen Resultate.

Bei unseren Versuchen benutzten wir einerseits fabriks-

mäßig hergestellte Staphylokokkenvakzine (Pápaysches Opsodermin), andererseits selbstbereitete Autovakzine.

(Siehe Tabelle 2.)

An der Ambulanz der Kinderklinik behandelten wir zwischen dem 1. XII. 1926 und dem 15. IV. 1927 insgesamt 21 Fälle von Säuglingsfurunkulose mit Opsodermin. 6 Fälle blieben während der Behandlung aus (1 Fall nach der 1., 2 nach der 2. und 3 nach der 3. Injektion; über das Schicksal letzterer ist uns nichts bekannt); es verbleiben also 15 Fälle, über die in der Tabelle Nr. 2 berichtet wird.

Das Alter der behandelten Fälle schwankt zwischen 2 Monaten und 8 Monaten, 4 Kinder wurden an der Mutterbrust, 11 wurden künstlich ernährt, 3 Fälle gelangten in sehr schwerem Zustand in die Behandlung, 12 von den 15 Fällen waren schon vorher mehr oder minder lange Zeit ohne Erfolg symptomatisch behandelt worden. Bei der Dosierung befolgten wir die Ratschläge von *Frankenstein* und *Langer*, indem wir 20, 50, 100, 200, 500 Millionen Keime gaben und die Dosis jeden dritten Tag erhöhten. Die Injektionen wurden subkutan verabreicht; stärkere Lokal- oder Allgemeinreaktionen wurden nicht beobachtet. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß unsere Resultate sehr gute waren: die Zahl der Furunkeln nahm rasch ab, das Entstehen neuer Furunkeln kam nur selten vor; die älteren Furunkeln wurden teils resorbiert, teils demarkierten sie sich und schmolzen ein; die eröffneten Furunkeln heilten rasch, granulierten schön, und auch der Allgemeinzustand der Säuglinge besserte sich zusehends. Selbstverständlich unterstützten wir die Vakzinetherapie durch entsprechende Lokalbehandlung. Die größeren Furunkeln wurden eröffnet; bei schwereren Fällen wurden nach der Eröffnung Lysoformbäder, bei leichteren Bestaubung des Operationsgebietes mit Tannophen angewandt; außerdem wurde auf eine entsprechende Regelung der Diät großes Gewicht gelegt. Wie wir sehen, heilten bei obiger Behandlung 14 von 15 Kindern, und zwar in kurzer Zeit. Die Dauer der Heilung betrug 2—4 Wochen, was wir als sehr günstig bezeichnen können, wenn wir bedenken, daß ein beträchtlicher Teil der Fälle trotz wochenlanger Lokaltherapie keine Heilungstendenz verraten hatte.

Der einzige Fall, den wir verloren hatten, war ein in äußerst schlechtem Zustand bei voll entwickelter Sepsis in unsere Behandlung gelangter 2 Monate alter Säugling, und der Tod trat am 11. Tag der Behandlung ein.

Tabelle 2.

Nr.	Name	Alter	Ernährung	Schwere	Beginn	Bisherige Behandlung	Opsoderminkur		
							Beginn	Dosierung (Million Keime)	Ausgang
1.	M. G.	7 Monate	gemischt	mittel	6. XI.	incisio, Mutterblut	16. XII.	10, 20, 50, 100	geheilt
2.	J. J.	3 „	künstlich	sehr schwer	10. XI.	incisio	14. XII.	10, 20, 50, 100	„
3.	V. K.	2 „	gemischt	mittel	29. X.	„	10. XII.	10, 20, 50, 100	„
4.	K. M.	2 „	künstlich	sehr schwer	24. XI.	„	20. XII.	10, 20, 50, 100	gestorben
5.	T. F.	2½ „	gemischt	mittel	15. XI.	„	15. XII.	10, 25, 50, 100	geheilt
6.	P. J.	2 „	Mutterbrust	„	7. XII	„	14. XII.	10, 20, 50, 100	„
7.	E. J.	2 „	gemischt	leicht	9. XI.	„	14. XII.	10, 20, 50	„
8.	K. M.	3 „	künstlich	mittel	25. XII.	„	25. II.	10, 20, 50	„
9.	V. O.	4 „	Mutterbrust	„	10. XII.	„	25. II.	10, 20, 50, 100, 200, 500, 500	„
10.	K. J.	7 „	künstlich	sehr schwer	20. XI.	„	1. III.	10, 20, 50, 100, 200, 500	„
11.	M. O.	6 Wochen	Mutterbrust	leicht	5. III.	„	16. III.	10, 20, 50, 100, 200	„
12.	B. K.	10 „	gemischt	„	1. III.	„	19. III.	10, 20, 50, 100, 200	„
13.	F. V.	6 Monate	künstlich	„	20. XI.	„	19. III.	10, 20, 50, 100, 200	„
14.	Sz. P.	3 „	Mutterbrust	„	11. III.	„	21. III.	20, 50, 100, 200	„
15.	F. L.	8 „	künstlich	„	20. III.	„	24. III.	10, 20, 50, 100	„

Unsere Fälle mit Autovakzinebehandlung müssen wir in drei Gruppen einteilen: I. Ende 1925, Anfang 1926 mit konzentrierter Autovakzine (erzeugt durch Assistent *Went* im Bakt. Institut) behandelte, II. im Jahre 1927 mit selbstbereiteter Autovakzine behandelte, im Spital liegende Kranke, und III. mit selbstbereiteter Vakzine ambulatorisch behandelte Fälle. Diese Einteilung ist wegen der verschiedenen Behandlungsresultate notwendig. Denn während mit der *Went*schen Vakzine sehr große Mengen der Keime, nämlich pro Kubikzentimeter 5 bis 6 Milliarden in den Organismus eingeführt wurden und wir dieser Behandlung nur ausgewählte, ganz verzweifelte Fälle unterwarfen, war unsere eigene Vakzine viel schwächer, und die Dosen waren dementsprechend geringere. Maximal verabreichten wir 1,5 Milliarden.

Die Bereitung der Autovakzine geschah folgendermaßen: Der Eiter von einem der Abszesse der Säuglinge wurde auf eine Blutagarplatte geimpft, um zu sehen, ob der Stamm hämolytisch ist; es hätte übrigens auch gewöhnlicher Agar entsprochen. Nach 24 Stunden wurde eine isoliert liegende Kolonie auf schiefen Agar überimpft; diese Reinkultur wurde dann nach weiteren 24 Stunden mittels zweimaligem Zufügen von je 10 ccm steriler Kochsalzlösung abgeschwemmt. Nach Ausführung der Keimzählung wurde die Suspension durch Erwärmung im Wasserbad von 55—60° während einer Stunde abgetötet. Nach Verdünnung bis zum Erreichen der gewünschten Keimzahl wurde die Vakzine im Verhältnis von 1:10 mit 5% Karbollösung versetzt; hiernach wurde auf Sterilität geprüft. Die Bestimmung der Keimzahl kann durch Benutzung von Normalösen ersetzt werden, indem die Zahl der durch die Normalöse aufgenommenen Keime ein für allemal bestimmt wird; wir zählten lieber jedesmal frisch; denn wenn auch dieses Vorgehen umständlicher ist, so ist es aber auch viel genauer und gestattet deshalb eine bessere Kontrolle der Resultate. Man kann die Vakzine nach *Vaglio* in dringenden Fällen so bereiten, daß man den Inhalt des Abszesses unmittelbar auf schiefen Agar verimpft, nach 24 Stunden die Kultur in 10 ccm Kochsalzlösung emulgiert, in der oben beschriebenen Weise karbolisiert und abtötet, und dann ohne genauere Bestimmung der Keimzahl so verdünnt, daß die Suspension noch stark opalisierend bleibt. Diese Methode ist einfach und rasch, aber nicht genau, da wir die Keimzahl nicht kennen.

Wir verabreichten die Vakzine jeden dritten Tag, ausnahms-

Tabelle 3.

Gruppe	Nr.	Name, Alter	Ernährung	Furunkulose: primär oder sekundär	Furunkulose: Schwere	Furunkulose: bisherige Behandl.	Beginn	Autovakzine: Beginn	Autovakzine: Dosierung	Autovakzine: Verlauf
I. Gruppe. Konzentrierte Vakzine	1	B. A., 3 Monate	Mutterbrust	primär	schwer	—	16. I. 25	27. II. 25	27. II. 1 ccm 1. III. 1 ccm	4. III. + Sepsis
	2	S. E., 6 Monate	künstlich	„	mittel	Inzisiones	4. IV. 25	11. VII. 25	11. VIII. 1 ccm 13. VIII. 2 ccm	30. VIII. gebessert
	3	Sch. A., 3½ Mon.	gemischt	„	schwer	—	17. II. 26	23. III. 26	23. III. 2 ccm 26. III. 2,5 ccm	2. IV. gebessert
	4	K. E., 3 Monate	Mutterbrust	„	mittel	—	24. II. 26	14. IV. 26	14. IV. 12 Milliarden 16. IV. 15 „ 19. IV. 15 „	1. V. gebessert
	5	Sz. J., 5 Monate	gemischt	„	„	—	13. IV. 26	24. IV. 26	24. IV. 12 „ 26. IV. 12 „ 29. IV. 12 „	2. V. + bronchopneumonie
	6	Sz. L., 2 Monate	künstlich	„	schwer	—	1. III. 26	12. IV. 26	12. IV. 12 „	14. IV. unverändert
II. Gruppe. Eigene Vakzine. Spitalkranke	7	J. E., 3 Monate	künstlich	sekundär bronchopneumonie	schwer	—	16. I. 27	12. II. 27	12. IV. 100 Millionen 13. IV. 200 „ 14. IV. 400 „	18. IV. bronchopneumonie gestorben
	8	T. T., 3 Monate	Mutterbrust	primär	schwer	Inzisiones	10. II. 27	5. III. 27	5. III. 50 „ 6. III. 150 „ 7. III. 300 „ 8. III. 500 „ 9. III. 750 „ 10. III. 1 Milliarde 21. III. 500 Millionen 23. III. 1 Milliarde 24. III. 1½ Milliarde	28. III. geheilt
III. Gruppe. Eigene Vakzine. Ambulante Kranke.	9	W. M., 3 Mon.	gemischt	sekundär Lues cong.	mittel	Inzisiones	15. II. 27	10. III.	100, 300, 500, 1000 Million.	19. III. geheilt
	10	J. Ey., 5 Woch.	künstlich	primär	schwer	„	8. IV. 27	18. IV. 27	100, 300, 800, 1000 „	30. IV. „
	11	St. E., 6 Woch.	Mutterbrust	„	„	„	10. IV. 27	21. IV. 27	100, 200, 500, 1000 „	7. V. geheilt
	12	N. Ey., 7 Woch.	künstlich	„	mittel	„	1. IV. 27	5. IV. 27	100, 200, 500 Millionen	30. IV. geheilt
	13	St. J., 1 Mon.	„	„	„	„	27. III. 27	8. IV. 27	100, 200, 500, 1000 Million.	28. IV. „
	14	L. M., 7 Mon.	„	„	„	„	27. III. 27	13. IV. 27	100, 200, 500, 1000 „	1. V. geheilt
	15	V. K., 6 Mon.	Mutterbrust	„	schwer	„	12. IV. 27	25. IV. 27	100, 200 Millionen	1. V. „
	16	D. F., 6 Woch.	„	„	„	„	2. IV. 27	26. IV. 27	100, 200, 500, 1000 Million.	10. V. geheilt

weise täglich, subkutan bei 50 Millionen beginnend und bis zu ½—2 Milliarden steigend. Wir trachteten stärkere Lokal- und Allgemeinreaktionen zu vermeiden.

Tabelle 3 (siehe S. 244).

Während wir bei den mit konzentrierter Vakzine behandelten Fällen keine besonders guten Erfolge vermerken konnten, waren die Resultate bei der Behandlung mit unserer eigenen verdünnteren Vakzine entschieden günstige. Denn obwohl es sich hier größtenteils um sehr schwere Fälle handelte, starb von 10 Kindern nur eines, und zwar schon am 2. Tag der Behandlung, an Bronchopneumonie; 10 Kranke heilten. Selbstredend vernachlässigten wir auch bei diesen Fällen nicht die lokale Behandlung, sondern sowohl letztere wie die diätetische Behandlung geschah in der Weise, wie wir dies bei den Opsoderminfällen erwähnt hatten.

Unsere Versuche über die Vakzintherapie der Säuglingsfurunkulose erlauben uns das Aufstellen folgender Konklusionen:

1. *Die Vakzintherapie stellt ein wirksames und bei den meisten Fällen zum Ziel führendes Verfahren dar, falls der Säuglingsorganismus nicht allzusehr belastet wird.* (Die Benutzung konzentrierter Vakzinen möchten wir auf Grund unserer letzten Erfahrungen nicht empfehlen, da der abgeschwächte Organismus des am Rande der Sepsis stehenden Säuglings dieselben nicht verträgt.)

2. Bei jedem solchen Fall, wo wir mit der konservativen Behandlung nicht vorwärts kommen, erscheint die Einführung der Vakzinbehandlung als zweckmäßig. Die fabrikmäßig hergestellte polyvalente Staphylokokkenvakzine (Opsodermin Pápay) kann mit gutem Erfolg benutzt werden; bleibt ihre Wirkung aus, so soll zur Bereitung einer Autovakzine geschritten werden. Die Injektionen sollen jeden zweiten oder jeden dritten Tag in ansteigenden Dosen verabreicht werden. Die Dosis sei derartig bemessen, daß sich sowohl die Lokal- als wie die Allgemeinreaktion in mäßigen Grenzen bewegt. —

Neuestens wird über gute Erfolge berichtet, die mit der seitens *Besredka* inaugurierten Antivirusbehandlung erzielt wurden. Die diesbezüglichen Versuche haben wir ebenfalls begonnen, und sobald wir über genügende Erfahrungen verfügen, sollen dieselben veröffentlicht werden.

Literaturbericht.

Zusammengestellt von Priv.-Doz. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

XIII. Respirationsorgane.

Zur Klinik der tuberkulösen infraklavikulären Infiltrate der Lungen. Von *R. Klingenstein.* Klin. Woch. 1926. S. 2295.

Wenn auch die hier beschriebenen Fälle dem Alter zwischen 20 und 30 Jahren angehören, ist doch ihre Kenntnis für den Kinderarzt sehr interessant, zumal von anderer Seite ähnliche Fälle im 2. Lebensjahrzehnt beobachtet worden sind. Die Infiltrate werden meist zufällig entdeckt, da sie weder subjektive Erscheinungen noch durch einfache Perkussion und Auskultation festzustellen sind. Auch das Röntgenbild läßt sie nicht auf den ersten Blick in die Augen springen. Merkwürdigerweise ist dabei meist der Auswurf reich an Tuberkelbazillen. Die Infiltrate sind sicher keine Primärinfekte, weil bei fast allen Fällen alte Kalkherde nachzuweisen sind. Es fehlen auch die bei Primärkomplexen nie zu vermissenden regionären Hilusdrüsenvergrößerungen. Wesentlich ist, daß die Infiltrate sich spontan meist zurückbilden. Auch nach kavernöser Umwandlung sind sie noch völlig rückbildungsfähig, am besten durch den Pneumothorax. „Narben" sind im Röntgenbild noch längere Zeit nachweisbar. *Kochmann.*

Les formes cliniques de la dilation des bronches chez l'enfant et leur diagnostic Lipiodo-Radiologique. (Die klinischen Formen der Bronchiektasen beim Kinde und ihre Lipiodol-Röntgendiagnose.) Von *P. F. Armand-Delille, R. J. Lévy, J. J. Marie.* Rev. franç. de Péd. Bd. 1. H. 2. August 1925.

17 ausgezeichnete Röntgenbilder zeigen die von den Verfassern beschriebenen, morphologisch verschiedenen Formen der Erweiterungen im Bronchialbaum. Auf Grund ihrer zahlreichen Untersuchungen kommen die Verfasser zu der Überzeugung, daß die latente Form der Bronchiektasen im Kindesalter sehr häufig sind. Die Abwesenheit der Bronchorrhöe spricht noch nicht gegen die Diagnose. Dieses klassische Zeichen stellt vielmehr eine Komplikation oder ein Entwicklungsstadium als ein eigentliches Symptom dar. Es besteht übrigens zwischen den klinischen Erscheinungen und dem Röntgenbild nach Lipiodolinjektion häufig kaum eine Beziehung. Zylindrisch wenig ausgesprochene Erweiterungen von Bronchialästen können eine reiche Symptomatologie bieten, während große ampulläre Dilatationen ohne klinische Zeichen verlaufen können. Schäden nach der Lipiodoluntersuchung werden nicht bekannt gegeben. *Herta Götz.*

Two cases of Streptococcal Empyem treated by continuous Aspiration. (2 Fälle von Streptokokken-Empyem behandelt durch fortgesetzte Aspiration.) Von *Ferguson Turney,* London. The Lancet. 19. März 1927.

Die Technik der Aspiration bestand in der Einführung einer kurzen Silberkanüle zwischen die Rippen mit Hilfe eines Troicars. Ein dicht anliegender Gummikatheter wird durch die Kanüle gezogen und mittelst



einer Wasserpumpe gesaugt. Die Kanüle selbst wurde mit einem Gummibande festgehalten.

Bericht über zwei erfolgreich behandelte Fälle von Streptokokkenempyem. *R. Cahn.*

XIV. Harn- und Geschlechtsorgane.

Klinische und therapeutische Beobachtungen bei Infektionen der Harnwege im Kleinkindesalter. Von *Karl Kaspar.* Klin. Woch. 1927. S. 653.

Verf. schließt aus der Tatsache, daß unter seinen 38 Fällen von Pyurie 36 Mädchen waren, mit „Gewißheit", daß der aufsteigende Infektionsmodus die Regel sei. Als einzig wirksame Therapie erkennt er die Blasenspülung an, die er täglich ein bis zweimal(!) anwendet und zwar mit halbpromilliger Argentum nitricum-Lösung, für die es keinen Ersatz geben soll. *Kochmann.*

Infezione delle vie urinarie in carenza di vitamina A. (Infektionen der Harnwege bei Mangel an A-Vitamin. Von *G. Frontali*-Cagliari. Riv. d. Clin. Ped.. 1927. S. 505.

Von 26 jungen weißen Ratten wurden 3 bei natürlicher Ernährung gehalten, 16 bei einer Fehlernährung, der Kleieextrakt und Vitamin A-haltiges Fett zugesetzt wurde, und 7 bei einer Fehlernährung, der Kleieextrakt und nicht Vitamin A-haltiges Fett (Sojaöl) zugesetzt wurden. Diese letzteren 7 Tiere starben mit Xerophthalmie und einer Infektion der Harnwege, 2 hiervon mit multiplen kleinen Hautabzessen. Alle übrigen haben den Versuch überlebt, ohne irgendwelche krankhaften Symptome zu zeigen.

Die Sektion ergab: In 4 Fällen kleine, multiple, eben makroskopisch sichtbare Nierenabszesse. In 2 weiteren Fällen fanden sich nur mikroskopisch wahrnehmbare Nierenabzesse, beim letzten perivaskuläre Hämorrhagien sowohl in der Rinde wie im Mark. In 6 von den 7 Fällen fand sich im Nierenbecken einer oder beider Seiten Eiter. Die Wandungen des Nierenbeckens zeigen Leukozyteninfiltrationen in der Submukosa und leukoplastische Zonen. In 4 Fällen bestanden Zeichen einer Urethritis mit Ektasie der Uretheren. In allen 7 Fällen fand sich eine Zystitis mit submukösen Infiltrationen.

Da es sehr schwer ist, Versuchstieren sowohl auf dem Blut- wie auch auf dem Harnwege eine Infektion der Harnwege mit Koli beizubringen, so könnte man für die oben beschriebene Infektion die durch den Mangel an Vitamin-A herabgesetzte Resistenz der Tiere beschuldigen.

Ähnliche pathogenetische Bedingungen findet man beim Beginn von Pyelozystitiden von Kindern, die bei künstlicher, einseitiger oder fehlerhafter Ernährung gehalten wurden und die Ernährungsstörungen durchmachten. Aus diesen Untersuchungen kann man die Notwendigkeit einer Vitamintherapie bei Pyurie ableiten. *K. Mosse.*

Pathology and Treatment of the retained Testis in Childhood. (Pathologie und Behandlung von retiniertem Hoden in der Kindheit.) Von *A. H. Southam* und *E. R. A. Cooper.* Lancet, 16. April 1927.

Die Untersuchungen der Verf. wurden an Hand von 10 durch Operation von einseitigem Kryptorchismus erhaltenen Hoden angestellt. Vergleichsweise wurden die Hoden von Kindern gleichen Alters — durch Autopsie

gewonnen — histologisch untersucht. Diese Untersuchungen ergaben 1. je weiter der Deszensus des Hoden vollendet ist, umsomehr entspricht derselbe der Beschaffenheit des normalen Hodens.

Hoden, die im oberen Teil des Leistenkanals zurückgehalten waren, zeigten eine Verringerung des glandulären Parenchyms. Solche, die im Abdomen retiniert waren, wiesen verschiedene Grade von Fibrosis und eine stärkere Reduktion der germinalen Elemente auf. Jedoch wurden auch hier gesunde Formen beobachtet.

2. Die normale Beschaffenheit der retinierten Hoden ist um so größer, je jünger das Kind ist. Bis zur Pubertät sind die Veränderungen nicht erheblich, um dann stärker zu werden und zwar um so mehr, je höher der Sitz der Retention.

Doppelter Kryptorchismus ist bei Mensch und Tieren mit Aspermatogenese verbunden, während die innere Sekretion, welche das Auftreten der sekundären Geschlechtsmerkmale bedingt, ungestört ist.

Verf. empfiehlt den operativen Eingriff in Anbetracht der Tatsache, daß ein selbständiger Deszensus nach dem dritten Lebensjahr praktisch nicht vorkommt. Auch wird die maligne Degeneration in Rechnung gezogen (unter 45 Fällen maligner Hodentumoren bei Erwachsenen 7 Fälle von retiniertem Hoden).

Alle Fälle, bei denen der Hoden im Leistenkanal nach dem dritten Lebensjahr fühlbar ist, sollten operiert werden.

Bei Fällen von abdomineller Retention ist das Resultat der Operation fraglich, weil die zuführenden Gefäße zu kurz sind und die Durchschneidung oft zur Atrophie führt.

Unter 50 operierten Fällen im Alter von 3—14 Jahren waren 36 erfolgreich. Bei 14 Fällen retrahierte sich der Hoden von neuem oder wurde atrophisch. *R. Cahn*.

XV. Haut und Drüsen.

Die Haut als Schutz- und Immunitätsorgan. Von *Fr. v. Gröer*. Klin. Woch. 1927. S. 97.

Die Haut wird als Grenzfläche zwischen zwei Reizfeldern aufgefaßt. Sie greift durch ihre Reaktionsfähigkeit und ihren Chemismus regulierend zwischen die beiden Spannungen ein. Ihre Bedeutung als Ausscheidungsorgan ist noch ganz unvollkommen untersucht. Typische Ausscheidungserkrankungen sind die Akne und die exsudative Diathese. Auch lebende Erreger werden durch die Haut ausgeschieden, z. B. Tuberkelbazillen. Auf äußere Reize treten lokale Vorgänge an der gereizten Stelle (Hyperämie, Entzündung) und Fernwirkungen auf den Gesamtorganismus auf. Alle diese Reaktionen sind Schutzmaßnahmen. Jede Quaddelbildung wirkt auf sämtliche Formen der Entzündungserregung abschwächend und hemmend. Jede Entzündung hinterläßt an ihrem Ort eine Adiaphorie (unspezifische Gleichgültigkeit gegen weitere Reize), die von einer lokalen Immunität wesensverschieden ist. Die Antikörperbildung bzw. -speicherung in der Haut ist zwar im einzelnen noch nicht nachgewiesen, muß aber nach verschiedenen Beobachtungen (wie Beeinflussung des Diphtherieantitoxinspiegels durch Hautreizung) als sicher angenommen werden. *Kochmann*.



Über Blutbilduntersuchungen bei Toxidermien und ihre Bedeutung für die Frage der Scharlacheosinophilie. Von *Ernst Nathan.* Klin. Woch. 1927. S. 676.

Blutbilduntersuchungen bei Salvarsan- und Quecksilberdermatosen. Bei reinen Erythemen wurde regelmäßig Leukopenie beobachtet, bei Dermatitiden dagegen nur im erythematösen Vorstadium Leukopenie, schon mit relativer Eosinophilie, und auf dem Höhepunkt des Exanthems neutrophile Leukozytose und Hypereosinophilie bis zu 60 %. Diese Eosinophilie ist nach Ansicht des Autors bedingt durch eosinotaktisch wirkende Substanzen, die in der erkrankten Haut gebildet werden. Injiziert man Meerschweinchen intrakutan exzidierte Stückchen normaler Menschenhaut, entstehen aneosinophile Lokalreaktionen. Injiziert man aber Extrakte von Dermatitishaut, erhält man Entzündungsreaktionen mit vielen eosinophilen Zellen. Das Ausbleiben der Bluteosinophilie beim Scharlach sine exanthemate spricht ebenfalls für die ausschlaggebende Bedeutung der Haut für die Entstehung der Eosinophilie. *Kochmann.*

Contributo alla conoscenza delle gangrene simmetriche della cute nell' infanzia. (Beitrag zur Kenntnis der symmetrischen Gangrän im Kindesalter.) Von *B. Trambusti*-Florenz. Riv. d. Clin. Ped. 1927. H. 6. S. 390.

Es wird eine symmetrische Hautgangrän bei einem 15 Monate alten Mädchen beschrieben, die beiderseits über den Glutäen und in der Mitte der Dorsalseite der Unterschenkel lokalisiert war. Die Gangränstellen hatten zuerst eine schwärzlich-blaue Farbe, unregelmäßige Konturen und einen Maximaldurchmesser von 10—12 cm. Die Temperatur war um 38°. Um den dritten Tag zeigten sich auf den Stellen der Verfärbung Blasen, von denen ein Teil platzte und an deren Stelle Exkoriationen von verschiedener Größe traten. Am sechsten Tage begann Mumifikation, am achten Demarkation. Hieran schloß sich eine zunehmende Proliferation. Die Gangrän hatte immer den Charakter der trockenen Gangrän. Die Vernarbung fand zwischen dem 30. und 40. Tage statt. Der Substanzverlust ging nicht über die Haut hinaus. Die Narben hatten das Aussehen von Keloiden. Es wird abgelehnt, diese Erscheinungen in Zusammenhang mit der Raynaudschen Erkrankung zu bringen. *K. Mosse.*

Hautdiphtherie. Von *Hans Biberstein.* Klin. Woch. 1927. S. 1242.

Ausführliche zusammenfassende Darstellung der verschiedenen klinischen Krankheitsbilder. Therapie: in erster Linie hohe Serumdosen, lokal Rivanolsalben. *Kochmann.*

XVI. Skelett und Bewegungsorgane.

Zur Genese des angeborenen Weichschädels. Von *A. Eckstein* und *A. Sindler.* Klin. Woch. 1927. S. 494.

Bei einem Säugling mit angeborenem Weichschädel wurde vom 10. bis 22. Lebenstag im Stoffwechselversuch die Kalkbilanz in allen drei Perioden positiv gefunden. Nahrung in allen drei Perioden Frauenmilch. In der zweiten Periode Zulage von 380 mg CaO täglich. Nach dem Versuch verknöcherte der Schädel rasch. Der Serumkalkspiegel war während des Versuchs niedrig. Die Ursache des Weichschädels dürfte deshalb in einer kalzipriven Konstitution zu suchen sein. *Kochmann.*

Contributo allo studio delle artriti e osteoperiostiti gonocciche del lattante. (Über gonorrhoische Arthritiden und Periostitiden beim Säugling.) Von *M. Raspi*-Pisa. Riv. d. Clin. Ped. 1926. H. 12. S. 793.

Bei einem einen Monat alten Säugling trat eine Gonokokkensepsis auf, die wahrscheinlich von einer intrauterinen Infektion ihren Ausgang nahm. Hauptsächlich fanden sich Lokalisationen in Knochen, Gelenken und Sehnen. Die Veränderungen glichen klinisch sehr den durch Tuberkulose hervorgerufenen. Die Vakzinebehandlung hat sich sehr bei dem Falle bewährt, alle Veränderungen heilten aus, bis auf eine Luxation im Hüftgelenk. *K. Mosse.*

Atonia muscolare congenita e Distrofie muscolari fetali. (Angeborene Muskelatonie und fötale Muskeldystrophie.) Von *G. Fiore*-Pisa. Riv. d. Clin. Ped. 1927. Nr. 5. S. 319.

Der Verf. unterzieht die Kasuistik über die Oppenheimsche Erkrankung einer Durchsicht und findet, daß diese Erkrankung viel seltener sein muß als nach der Zahl der publizierten Fälle anzunehmen ist, wenn man als ein wesentliches Kriterium für das Bestehen dieser Erkrankung die progressive, wesentliche Besserung annimmt.

Der Autor glaubt an die Möglichkeit einer Dystrophia musc. progr. fetalis und schreibt dieser einige der in der Literatur als *Oppenheim* beschriebenen Fälle zu. *K. Mosse.*

XVII. Verletzungen, Vergiftungen, Mißbildungen, Geschwüre.

Eight Cases of Hemihypertrophy. (8 Fälle von halbseitiger Hypertrophie.) Von *E. Leustrup.* Königin-Luise-Kinderhospital, Kopenhagen, Acta Ped. Vol. VI. Fasc. 2. S. 205.

Beschreibung von 8 Fällen, die im Verlauf von 20 Jahren beobachtet werden. Die Veränderungen betrafen vorzugsweise die Extremitäten, bei 6 Fällen zeigten die Genitalien Veränderungen, in der Hälfte der Fälle war der Stamm an der Hypertrophie beteiligt.

2 von 8 Fällen zeigten Naevi und Teleangiektasien. 6 von diesen 8 Fällen waren Mädchen. Ein Kind war Myxoedem-verdächtig und Idiot. *R. Cahn.*

Sulla concomitanza di alcune malformazioni congenite (Vici cardiaci e petto ad imbuto). (Über das gleichzeitige Vorkommen verschiedener angeborener Mißbildungen.) Von *D. Larini*-Bologna. Riv. d. Clin. Ped. 1927. Nr. 6. S. 384.

Der Verf. weist auf das häufige Zusammentreffen von Hühnerbrust und angeborenem Herzfehler beim selben Kinde hin und hält sie für gleichzeitige Schädigungen in der intrauterinen Entwickelung. *K. Mosse.*

I.

(Aus der mit dem „Stefanie" Kinderspitale verbundenen Universitäts-Kinderklinik zu Budapest.)

Die Heine-Medin-Epidemie des Jahres 1926 in Rumpfungarn[1]).

Von

Dr. JOH. v. BÓKAY, unter Mitwirkung von Dr. JENÖ VAS,
o. ö. Professor. Oberarzt des Stefanie-Kinderspitales.

(Mit 8 Abbildungen.)

Seit der ungarländischen Heine-Medin-Epidemie von 1911 schenkten wir an der Ambulanz der Budapester Universitätskinderklinik die größte Aufmerksamkeit den Heine-Medin-Erkrankungen, und tatsächlich fiel es uns im April 1926 auf, daß sich die Fälle mehren und daß wir an der Schwelle einer neueren Epidemie stehen. Im Monat Juni war das epidemische Auftreten der Krankheit schon augenscheinlich, so daß ich am Anfange des Monats August 1926 schon in der Lage war, anläßlich einer Sitzung der Epidemie-Kommission des Landessanitätsrates die Aufmerksamkeit des Ministers für Volkswohlfahrtswesen auf diesen Umstand zu lenken, und der Herr Minister hielt es für notwendig, die Sammlung der Fälle im ganzen Lande — unter Ägide des Landessanitätsrates — zu ermöglichen. Wir kamen so in die Lage, die pünktlichen Daten der ungarländischen Heine-Medin-Epidemie von 1926 ebenso wissenschaftlich bearbeiten zu können, wie es auch anläßlich der Epidemie von 1911 geschah, deren Daten ich im Jahre 1912 am Internationalen Kongreß der Kinderärzte in Paris veröffentlichte.

Diese meine Arbeit[2]) hatte auch zur Folge, daß der Volkswohlfahrtsminister auf Antrag des Landessanitätsrates schon im August 1917 die Anmeldepflicht der Heine-Medin-Fälle in Ungarn anordnete, mit welcher sanitären Maßnahme Ungarn den meisten Kulturstaaten zuvorkam. Derselbe Erlaß verfügte

---

[1]) Vorgetragen an der Tagung der ung. Kinderärzte am 14. Juni 1927 in Debreczen.

[2]) *Bókay, J.*, Orvosi Hetilap 1911 und 1912.

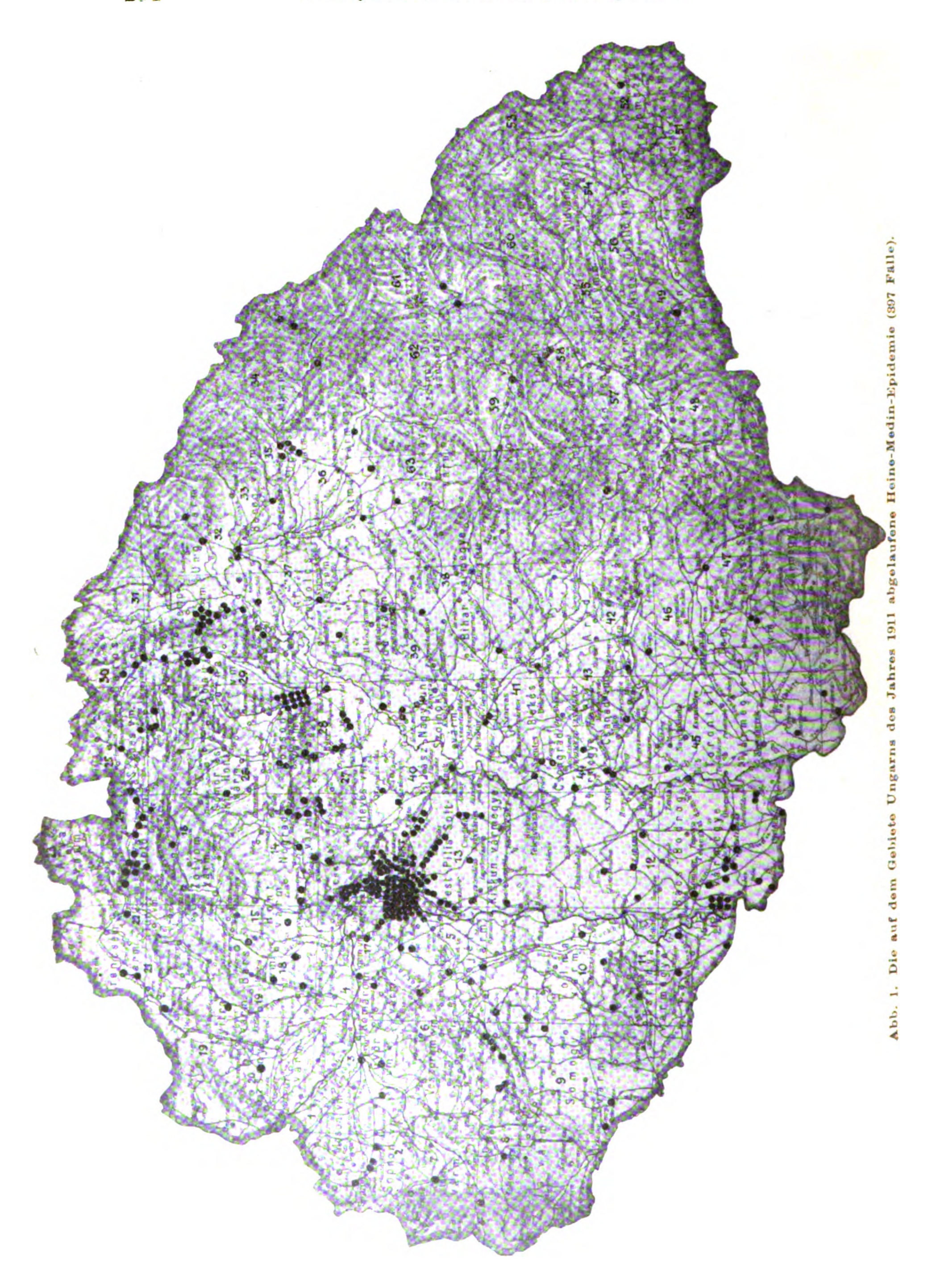


Abb. 1. Die auf dem Gebiete Ungarns des Jahres 1911 abgelaufene Heine-Medin-Epidemie (397 Fälle).

auch über Isolierung der Kranken auf 3 Wochen, ferner nach Ablauf dieser Frist über eine behördliche Desinfektion. Die kleinen Geschwister der Kranken wurden ebenfalls auf 3 Wochen von Schule, Spielraum und öffentlichem Impfen ferngehalten.

Die jetzt vorliegende Arbeit ist das Resultat der mit Unterstützung des Volkswohlfahrtsministers und des Landessanitätsrates vollführten Sammlung. Zu bemerken sei, daß zur selben Zeit — also der ungarländischen Epidemie vom Jahre 1926 entsprechend — im Deutschen Reiche ebenfalls eine Heine-Medin-Epidemie stattfand, deren Daten nur in der letzten Zeit ver-

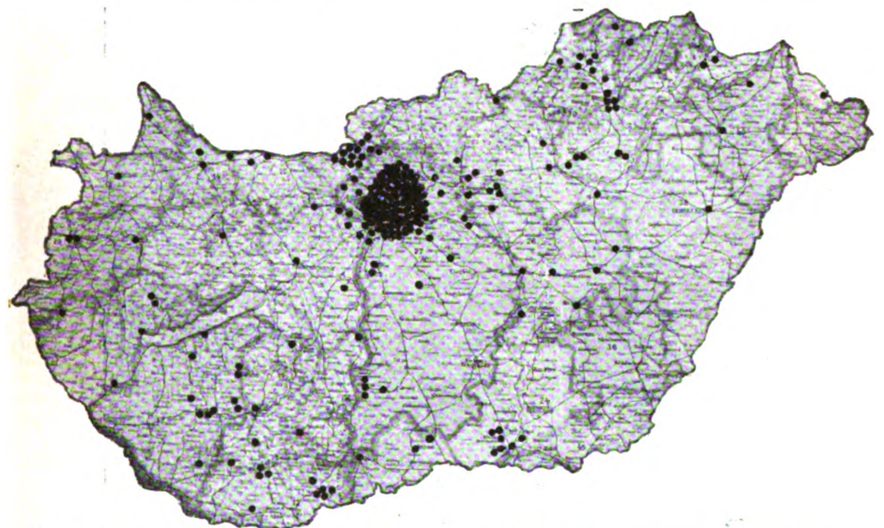


Abb. 2. Die auf dem Gebiete Rumpfungarns des Jahres 1926 abgelaufene Heine-Medin-Epidemie (252 Fälle).

öffentlicht wurden[1]), aus welchen hervorgeht, daß — bis zum Jahre 1925 im Deutschen Reiche (ausgenommen Anhalt und Oldenburg) 387 Fälle vorkamen — die Krankheitsziffer im Jahre 1926 auf 1614 Fälle stieg.

Die von uns verfaßten Sammelbögen wurden den Kollegen behufs pünktlicher Beantwortung der dort angegebenen Fragen zugesendet, was die meisten Herren Kollegen in dankbarer Weise prompt erledigten.

Fragebögen wurden zugesandt: a) den Mitgliedern der ungarischen pädiatrischen Gesellschaft, b) den Professoren für innere Medizin, Neurologie, Psychiatrie an den ungarischen Universitäten, c) den Neurologen der Hauptstadt, d) dem Di-

[1]) D. M. W. 1927 Nr. 21 S. 891.

rektor des Budapester Infektionsspitales, e) den Spitalsdirektoren der Provinzstädte. Insgesamt entsandten wir 182 Fragebogen; Antwort kam von 107 Stellen, und zwar 72 mit negativer und 35 mit positiver Antwort. Die Fragebogen mit posi-



Abb. 3. Die Heine-Medin-Epidemie im Jahre 1926 im Pester Komitat und in der Umgebung von Budapest.

tiver Antwort berichten über 172 Heine-Medin-Fälle, deren akutes Stadium auf das Jahr 1926 fiel. Beigelegt die an unserer Klinik beobachteten und ausgeschaltet — mit Hilfe der pünktlichen Fragebogen — die identen Fälle, verbleiben insgesamt 252 Fälle.

In Betracht genommen, daß wir anläßlich der Epidemie von 1911 in Großungarn 397 Fälle registrieren konnten, besaß die jetzige Epidemie etwa den Umfang der damaligen (siehe Tafel 1 und Tafel 2). Die meisten Fälle rekrutierten sich aus

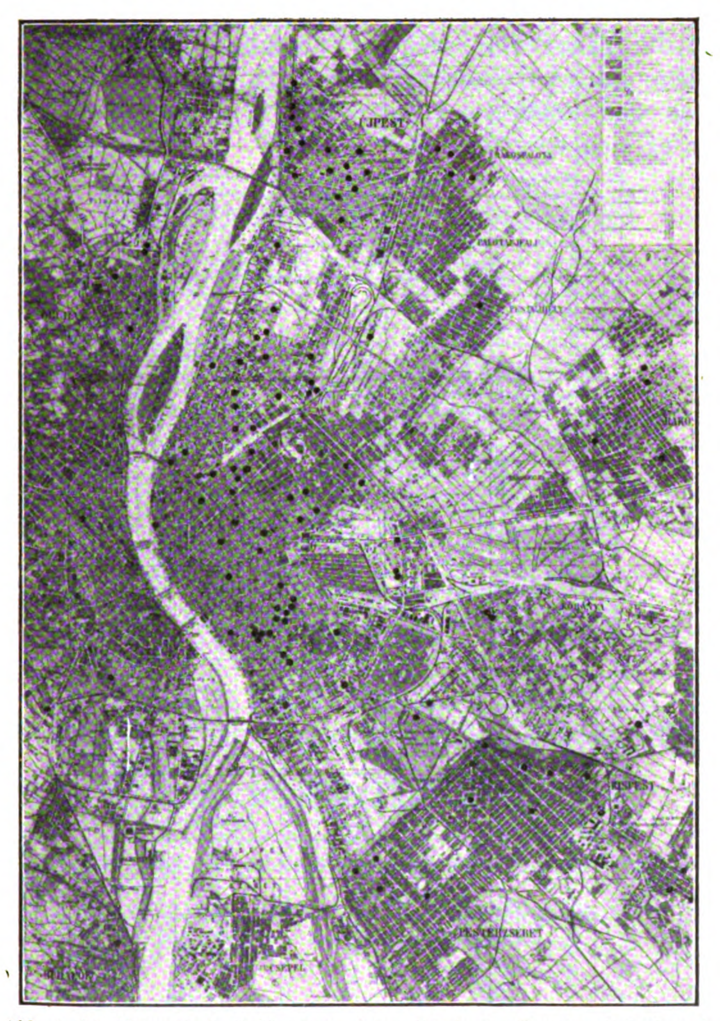


Abb. 4. Die Heine-Medin-Epidemie im Jahre 1926 in der Hauptstadt Budapest.

Budapest und aus der Umgebung resp. Pester Komitat (siehe Tafel 3 und Tafel 4). Es sind aber Komitate auch außer Pest, die anläßlich beider Epidemien — was die Zahl an Heine-Medin-Erkrankungen anbelangt — in erster Reihe stehen, so z. B. die Komitate Borsod, Jász-Nagykún-Szolnok, Somogy, wie dies aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlich ist. Interessant ist, daß

manche Rumpfkomitate heute — mit ihrem kleineren Gebiete — mehr Fälle aufweisen als vor dem Kriege, z. B. Esztergom im Jahre 1911 zwei Fälle, im Jahre 1926 neun Fälle.

In der Hauptstadt selbst kamen im Jahre 1926 71 akute Heine-Medin-Fälle vor (im Jahre 1911 88). Die meisten Fälle zeigten die VII., VIII., IX. Bezirke mit Fortsetzungen gegen die nahen, stark bevölkerten Vororte der Hauptstadt.

Was das Auftreten des akuten Stadiums anbelangt, gestaltete es sich wie folgt:

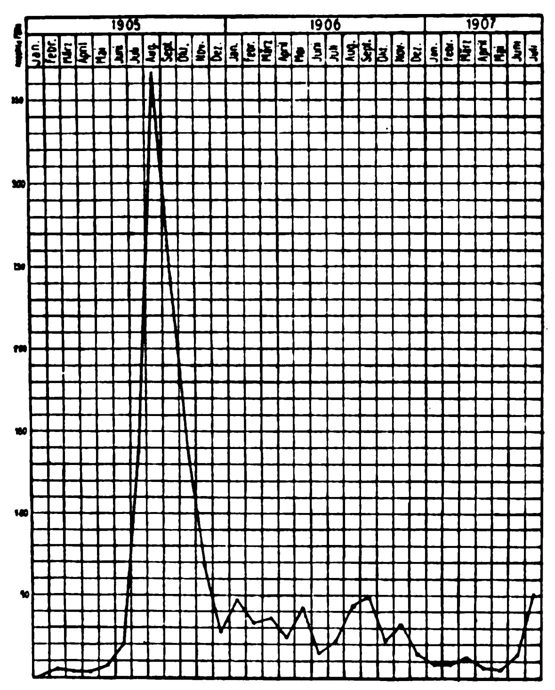


Abb. 5. Die Kurve der schwedischen Epidemie im Jahre 1905, 1906 und 1907.

Im	Monat	Januar	6	Fälle	(2,4 %)
„	„	Februar	3	„	(1,2 %)
„	„	März	3	„	(1,2 %)
„	„	April	12	„	(4,8 %)
„	„	Mai	9	„	(3,6 %)
„	„	Juni	24	„	(9,6 %)
„	„	Juli	36	„	(14,4 %)
„	„	August	57	„	(22,8 %)
„	„	September	56	„	(22,2 %)
„	„	Oktober	28	„	(11,1 %)
„	„	November	11	„	(4,3 %)
„	„	Dezember	6	„	(2,4 %)

Die Mehrzahl der Fälle erkrankte also in den Monaten Juli, August, September (59 %). Der am meisten belastete Monat

August weist 22,8 % der Fälle auf. Diese Beobachtung entspricht vollkommen derjenigen von 1911, zu welcher Zeit 52 %

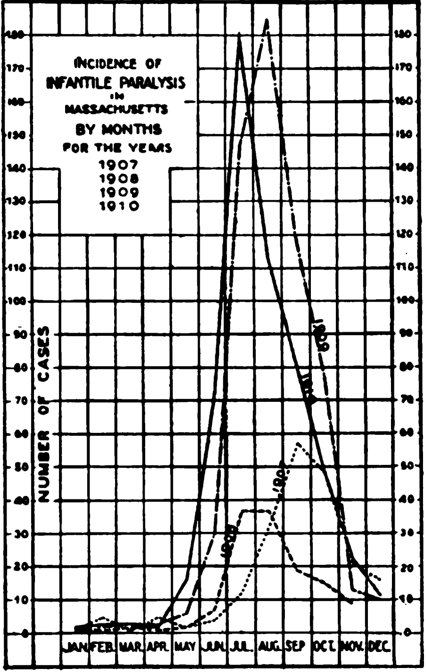


Abb. 6. Die Kurven der Epidemien im Staate Massachusetts im Jahre 1907, 1908, 1909 und 1910.

der Gesamtmorbidität auf die genannten Monate fällt, und auf den Monat August 25 %. Die Kurve der Epidemie in Schweden

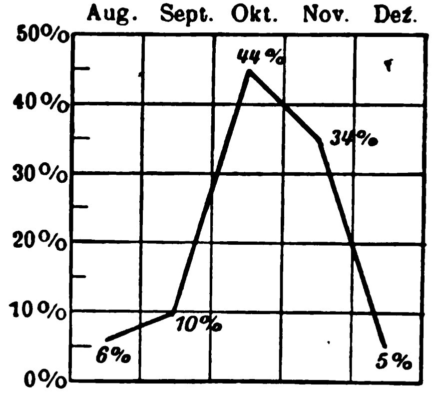


Abb. 7. Die Kurve der Epidemie in Hessen-Nassau im Jahre 1910.

und im Staate Massachusetts zeigt den gleichen Typus, hingegen erreicht die Epidemie in Hessen-Nassau ihren Höhepunkt in den

Vorherbstmonaten (siehe Abb. 5, 6, 7 und 8). Die Kulmination der deutschen Epidemie von 1926 wurde im August und September beobachtet.

Unter den 252 Fällen waren 136 Knaben (53,6%) und 116 Mädchen (46,4 %). Was das Alter anbelangt, war die Verteilung eine folgende:

Jünger als 1 Jahr waren	54 (22,3 %)
Zwischen 1—3 Jahren waren	142 (56,3 %)
„ 3—7 „ „	50 (21,2 %)
„ 7—14 „ „	4 (1,6 %)
Älter als 14 Jahre waren	2 (0,8 %)

Wie wir sehen, beziehen sich 78,6 % der Fälle auf die ersten 3 Lebensjahre, mehr als die Hälfte der Fälle aber fielen auf das

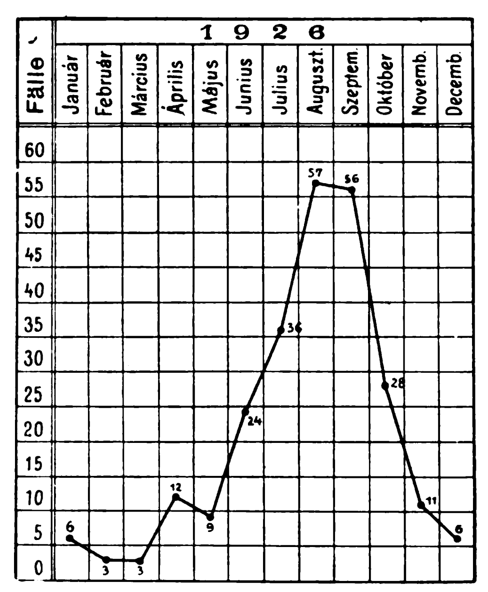


Abb. 8. Die Kurve der Epidemie in Rumpfungarn im Jahre 1926.

Alter zwischen 1—3 Jahren. Vom vierten Jahre aufwärts vermindert sich die Morbiditätszahl stürmisch, macht über 7 Jahren nur noch 1,6 % aus und ist nach dem 14. Lebensjahre äußerst selten. Erwachsene konnten wir anläßlich der vorigen Epidemie drei und der jetzigen zwei registrieren, und zwar eine 32jährige Frau mit Lähmung beider unteren und der linken oberen Extremität, ferner einen 29jährigen Mann mit Lähmung der Schultergegend. Vielleicht demonstrierte die jetzige Epidemie noch prägnanter die Disposition des frühesten Kindesalters als die vorige Epidemie; weisen ja im Jahre 1926 die ersten 3 Lebens-

jahre nicht nur eine größere Prozentzahl auf, sondern es erkrankten verhältnismäßig mehr Kinder schon im ersten Lebensjahre. Während wir im Jahre 1911 unter 5 Monaten keinen einzigen Fall registrieren konnten, fanden sich bei der jetzigen Sammlung 1 Fall im ersten Lebensmonat (meningeale Form), 1 Fall mit 6 Wochen (Paraplegie) und 1 Fall mit 8 Wochen (Parese der oberen Extremität).

Was die Lokalisation der Lähmungen anbelangt, war die Verteilung bei dieser Epidemie eine folgende: beide oberen Extremitäten 3, rechte obere Extremität 5, linke obere Extremität 6, beide unteren Extremitäten 56, rechte untere Extremität 44, linke untere Extremität 43, rechte obere und untere Extremität 11, linke obere und untere Extremität 7, rechte obere und beide unteren 6, linke obere und beide unteren Extremitäten 5, linke untere und rechte obere Extremität 3, partielle Extremitätenparese, Hals-, Rücken-, Blasen-, Rumpfmuskelparese 11, vier Extremitäten 11, ganzer Körper 1, vier Extremitäten- und Nacken- oder Blasenlähmung 8, Extremitäten und Facialis 13, meningeale Form 7, Landry Typ 5, ohne pünktlicher Lokalisation 6.

Diese Epidemie bewies es also ebenfalls, daß die Lähmung am meisten die unteren Extremitäten betrifft. Im Jahre 1911 trat die Lähmung an den unteren Extremitäten allein oder kombiniert mit den oberen bei 30% aller Erkrankungen auf. Im Jahre 1926 kam die Lähmung an den unteren Extremitäten allein bei 22,5%, an der rechten unteren bei 17,7%, an der linken unteren bei 17% der Fälle vor. Demgegenüber fand eine Lähmung der beiden oberen Extremitäten nur bei 1,2%, der rechten oberen bei 1,9% der linken oberen Extremität nur bei 2% der Fälle statt.

Eine Heilung mit voller Restitution trat bei 20 Fällen ein (7,9%). Diese Prozentzahl gestaltet sich jetzt günstiger als im Jahre 1911 (4%). Exitus erfolgte bei 11 Fällen (4,3%); im Jahre 1911 war die Mortalität 3,3%. Die deutsche Epidemie von 1926 zeigte eine Mortalität bis 10%. Im allgemeinen gestaltet sich die Mortalitätsziffer beider ungarländischen Epidemien gegenüber den ausländischen Epidemien des 20. Jahrhunderts, bei welchen die Mortalität bis 13,4% stieg, verhältnismäßig günstig.

Von den Verstorbenen verlief bei 5 Fällen eine Krankheit mit Landry-Typ, bei 4 Fällen waren sehr ausgebreitete Lähmungen, bei 2 Kindern war Bronchopneumonie die causa mortis.

Daß Heine-Medin eine infektiöse Krankheit darstellt, ist seit dem Jahre 1905 schon allgemein bekannt. Zur Illustration dieser Tatsache konnten wir schon anläßlich der Epidemie vom Jahre 1911 unzweifelhafte Daten beifügen.

Wir können den genannten Daten auch anläßlich dieser Epidemie weitere Beweise hinzufügen: so erkrankte am 17. Juni 1926 in einer entlegenen Pußta des Komitates Somogy ein zweijähriges Kind an Heine-Medin und eine Woche später daselbst ein vierjähriges Mädchen. — Aus dem Orte Jászárokszállás wurden unserer Ambulanz am selben Tage (22. Juli 1926) zwei Kinder, und zwar ein 1½jähriger Knabe und ein zweijähriges Mädchen, vorgestellt, die vor zwei Wochen zu gleicher Zeit unter Lähmungssymptomen erkrankten. — In Köbánya (X. Bezirk der Hauptstadt) erkrankte am 8. September 1926 ein dreijähriger Knabe, am 16. September aber die in der nächsten Gasse wohnhafte 10jährige Kousine an derselben Krankheit. — Aus einer Gasse des IX. Bezirkes wird ein Fall von Heine-Medin bei einem 5 Jahre alten Mädchen gemeldet, das eine Zeitlang in Esztergom verweilte. Der meldende Arzt weist darauf hin, daß die Infektion aus Esztergom stamme, und tatsächlich konnten wir aus den Fragebögen feststellen, daß in dieser Stadt zu jener Zeit mehrere Fälle vorkamen.

Da wir schon im Januar des Jahres 1926 von ganz entgegengesetzten Teilen Rumpfungarns Fälle bekamen, kann der Ausgangspunkt des Ausbruches der Heine-Medin-Epidemie von 1926 mit Bestimmtheit nicht festgestellt werden. So viel kann jedoch aus den beigefügten Mappen konstatiert werden, daß die Hauptneste der Epidemie an der Donau liegen und so den Eindruck machen, daß die Weiterverbreitung der Heine-Medin-Erkrankung anläßlich dieser Epidemie entlang der Donau vorrückte. Von dieser Hauptlinie ausgehend, ist dann — mit Budapest als Mittelpunkt — entsprechend den fünf größten Verkehrslinien des Landes ein weiteres Vorrücken gegen die Peripherie zu beobachten.

II.

(Aus der Klinik für Krankheiten der Neugeborenen, Säuglinge und stillenden Mütter der Karl-Universität in Prag.)

Über Kefir.

Von

Prof. Dr. KARL ŠVEHLA,
Vorstand der Klinik.

Der Kefir, seit uralten Zeiten bekannt, lenkte infolge seiner eigentümlichen Wirkungsweise die Aufmerksamkeit der wissenschaftlichen Welt auf sich und war, vorwiegend durch das Verdienst russischer Ärzte, seit dem Ende des 19. Jahrhunderts Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten.

Da es nicht in meiner Absicht liegt, ein Sammelreferat über dieses umfangreiche Thema zu erstatten, verweise ich diesbezüglich auf die Literatur. Ich möchte nur in aller Kürze auf einige besondere Eigenschaften des Kefirs aufmerksam machen, die mein Interesse erweckt und die Veranlassung zu meinen Beobachtungen und Versuchen gegeben haben.

Ich verwende den Kefir schon eine lange Reihe von Jahren als diätetisch-therapeutisches Mittel. Zu Beginn des Weltkrieges, als noch genügend Milch vorhanden war, bereitete ich Kefir in größeren Mengen zu, und zwar mit häufiger erneuerten Fermenten. Seit dem Jahre 1916, als sich Milchmangel einstellte, war ich gezwungen, die Fermente längere Zeit aufzubewahren. Durch eine gewisse Sorgfalt bei der Behandlung des Kefirs konnte ich zweierlei erreichen:

1. Ich konservierte Kefir, der im Jahre 1916 zubereitet worden war, aus dem ursprünglichen Ferment bis zum Jahre 1923, also mehr als 6 Jahre hindurch. Dieser Kefir besitzt noch heute bei einem bestimmten Säuregehalt und unter dem Einfluß des Bact. esterificans einen angenehmen Geruch (nach Himbeeren oder Erdbeeren).

2. Durch Abgießen aus diesem Mutterkefir in frische, abgekochte Milch unter allen Kautelen der Asepsis gelang es mir, eine ganze Reihe von Kefiren zu erzeugen, die zwar ver-

schieden alt waren, nichtsdestoweniger aber alle Eigenschaften des ursprünglichen Ansatzes besaßen. Damit ist erwiesen, daß der Kefir seine volle Lebenskraft und die Fähigkeit, auch nach Jahren eine Reihe weiterer äquivalenter (Tochter-)Kefire zu erzeugen, beibehält.

Durch diese Tatsache ist eine beachtenswerte Eigenschaft des Kefirs — seine *Dauerhaftigkeit* — hinreichend betont. Aus Milch, das ist also aus einem dem Verderben so leicht unterliegendem Genußmittel, erzeugt, hält sich der Kefir jahrelang; im Winter in ungeheizten Räumen, im Sommer während der größten Hitze bewahrt er im großen und ganzen seine Eigenschaften und unterliegt bloß Veränderungen, die ihm zum Vorteil gereichen. Demnach ist der Kefir bei richtiger Erzeugung aus gutem Ferment eine durch ein Veredlungsverfahren konservierte Milch, wobei gegenüber anderen Konservierungsmitteln der Umstand hervorzuheben ist, daß die abgekochte, im engeren Sinne „leblose" Milch, durch dieses Verfahren lebendig wird. Man kann behaupten, daß diese hervorragende Eigenschaft bis jetzt nicht bekannt war; denn im alten Österreich wurde die Zubereitung des Kefirs — als eines Luxusgetränkes — durch Erlaß des Kriegsministeriums im Jahre 1915 verboten, und dieser Erlaß war auch in der Tschechoslowakei infolge des Erlasses der politischen Landesverwaltung vom 15. April 1920 Z. 282 in Geltung und wurde erst später (1922) aufgehoben.

Es muß nachdrücklichst betont werden, daß bei der Zubereitung des Kefirs mit größter Sorgfalt auf strengste Asepsis zu achten ist; das ist: man muß sterile Milch und reines Ferment in sorgfältig ausgekochte Flaschen gießen und diese mit einem sterilen Stopfen verschließen. (Am besten bewährten sich mir Sodawasserflaschen mit Patentverschluß und Gummieinlage). Auf diese Weise konnte ich einen Kefir mit den erwähnten Eigenschaften von 1916 bis 1923 aufbewahren. Aus anderen — Schwester-Kefiren —, die ursprünglich auf dieselbe Art hergestellt worden waren und mehrere Jahre aufbewahrt wurden, später aber durch unrichtige Manipulation und ungenügende Asepsis bei der Erzeugung weiterer Fermente irgendwie verunreinigt wurden, entstanden Kefire, die anfangs bitter und herb schmeckten, später den Geschmack und Geruch ranzigen Fettes annahmen. Ein derart verdorbener Kefir war für immer ungenießbar und unbrauchbar.

Das Material zur Erzeugung des Kefirs, der nach mehr als 6 Jahren noch angenehm schmeckte und nur, wenn er alt

wurde, stark sauer war, sonst aber die an anderer Stelle erwähnten Eigenschaften besaß, lieferte das Ferment aus der Apotheke *Fragner*. Im letzten Jahr bezog ich auch Original-Kefirkörner aus Tiflis (aus dem Jahre 1909), aus welchen ich nach einer etwas komplizierteren Methode, die im folgenden geschildert werden soll, Kefir für therapeutische Zwecke und zur Beobachtung der Gärung zubereitete.

Die Kefirkörner wurden im destillierten Wasser mit Sodazusatz einige Male gewaschen. Dieser Prozeß wurde an drei Tagen wiederholt. Hierauf wurden die gequollenen Körner in eine sterile Flasche mit einer geringen Menge steriler Milch im Verhältnis 1:10 gegeben. Nach 1—1½tägiger Gärung wurden die Körner wieder herausgenommen, durchgespült und in 10 g frische, sterile Milch gelegt. Dieser Prozeß wurde dreimal wiederholt, worauf das aus der dritten Serie hervorgegangene Ferment zur Erzeugung des endgültigen Ferments verwendet wurde, aus dem der Versuchskefir weiterhin in größerer Menge erzeugt wurde. Die Fermente der ersten bis zweiten Serie wurden zum Vergleich des verschiedenen Verlaufs des Gärungsprozesses verwendet.

Bei frischer Vergärung wird das Kasein in Form eines gröberen oder feineren Niederschlags gefällt und bedeckt als erstes den Boden. Über ihm befindet sich die weißliche Molke in sehr verschiedener Menge: manchmal in so geringfügiger, daß die ganze Masse den Eindruck einer gelatinösen oder gallertartigen Masse macht; ein andermal bildet sie eine schmälere oder breitere Zone. Beim Schütteln merkt man, daß das gelatinöse Kasein feinere, das gallertartige gröbere Zotten bildet. Bei der Gärung entsteht Kohlensäure, deren Menge in den ersten Tagen parallel zur Dauer der Gärung zunimmt und einen solchen Druck hervorrufen kann, daß sie die Flasche sprengt. Es empfiehlt sich daher, die Flasche nicht ganz zu füllen und die Kohlensäure von Zeit zu Zeit zu entleeren. Die Kohlensäure sammelt sich in der Flasche teils frei oberhalb der Flüssigkeit an, teils in der Flüssigkeit selbst, wo sie meiner Ansicht nach im zweiten Stadium durch sich entwickelnde Bläschen die Kaseinflocken nach der Oberfläche drängt, so daß sich die Molke zu dieser Zeit am Boden befindet. Dafür spricht auch der Umstand, daß mit dem Aufhören der Gärung das gefällte Kasein wieder zu Boden sinkt und in dieser Lage nunmehr verharrt. Daher empfiehlt es sich, beim Abnehmen des Kefirs zuerst die frei über der Flüssigkeit angesammelte Kohlensäure vorsichtig

abzulassen, dann leicht zu schütteln und die dadurch frei gewordene Kohlensäure nochmals abzulassen. Wenn man diese Prozedur mehrmals wiederholt, fließt nach Entfernung des Stopfens eine leicht moussierende Flüssigkeit aus der Flasche langsam aus. Geht man aber anders vor, besonders wenn man die Flasche plötzlich nach vorangehendem Schütteln öffnet, entweicht die frei gewordene Säure in so stürmischer Weise, daß die Flüssigkeit längs des gelockerten Stopfens hervorspritzt. Im Verlauf des Gärungsprozesses ändert auch die Molke ihr Aussehen; sie wird schwefelgelb, grünlichgelb und schließlich schön gelb; in den späteren Stadien setzt sich an ihrer Oberfläche eine dünne Fettschicht ab.

Der Analyse wurden zwei Kefirsorten aus dem Ferment des Jahres 1916 unterworfen:

1. 2 Jahre nach der letzten Füllung der Flasche;
2. 7 Wochen nach der letzten Auffüllung der Flasche mit Milch.

Bei beiden Kefiren wurde die Gesamtazidität (ohne CO_2) bestimmt; ferner bestimmten wir Kasein, Albumin, Albumosen und Peptone, Amide, Ammoniak, Fett, Milchzucker, Alkohol, Milchsäure, flüchtige Säuren (ausgedrückt als Essigsäure), Aschenbestandteile; bei Kefir I. bestimmten wir noch die Refraktion, den Säuregrad und die *Reichert-Meißl*sche und *Wauters-Polenske*sche Milchfettzahl.

Die *Azidität* wurde mittels Titration nach *Soxhlet-Henkel* mit 1/4 n-Lauge nach vorherigem Erwärmen zwecks Austreibung der Kohlensäure bestimmt.

Bei der Bestimmung der *stickstoffhaltigen Substanzen* wurde zunächst der Gesamtstickstoff nach *Kjeldahl* bestimmt. Sodann wurde eine abgewogene Menge des Kefirs in einem Meßgefäß auf 500 ccm verdünnt, geschüttelt und abfiltriert; 50 ccm des Filtrats wurden nach *Kjeldahl* verbrannt und der gesamte lösliche Stickstoff bestimmt. In weiteren 50 ccm des Filtrats wurde durch Abkochen das Albumin gesucht, in anderen 50 ccm wurden mit einer Tanninlösung die Albumosen und Peptone, eventuell auch das Albumin gefällt und ihr Stickstoff nach *Kjeldahl* bestimmt. Aus weiteren 50 ccm des Filtrats wurde unter Zusatz von Bariumkarbonat durch Überdestillieren in 1/10 n Schwefelsäure der Ammoniak bestimmt. Durch Subtraktion des löslichen Stickstoffs vom Gesamtstickstoff wurde der Kaseinstickstoff ermittelt; durch Subtraktion des Albumin-, Albumosen- und Pepton- und des Ammoniak-

stickstoffs vom löslichen Gesamtstickstoff wurde der Amidstickstoff ermittelt. Durch Multiplikation des ermittelten Stickstoffs mit dem entsprechenden Faktor des Milcheiweißes 6,37 wurden die Zahlen für Kasein, Albumosen und Peptone und Amide gewonnen.

Zur Bestimmung der *Fettmenge* wurde eine abgewogene Kefirmenge mit Sand getrocknet, in eine Extraktionspatrone gegeben und mit Äther im *Soxhlet*schen Apparat extrahiert.

Der *Milchzucker* wurde durch Polarisation bestimmt.

Der *Alkohol* wurde durch Überdestillierung von 100 ccm Kefir, der mit Wasser verdünnt wurde, unter Zusatz von 25 ccm der blauen Fehlinglösung und Neutralisation mit verdünnter Lauge bestimmt; in 100 cm des Destillats wurde mit dem Pyknometer das spezifische Gewicht bestimmt und der Alkoholgehalt aus den Tabellen von *Windisch* herausgesucht.

Die *Milchsäure* wurde in folgender Weise bestimmt: 50 ccm Kefir wurden im Wasserbad zum Trockenrückstand eingedampft; diese Abdampfung wurde unter Zusatz destillierten Wassers einigemal wiederholt, damit alle flüchtigen Säuren entfernt werden. Nach beendeter Abdampfung wurde die Azidität des Restes bestimmt. Nach Subtraktion der auf das Kasein entfallenden Azidität wurde aus dem Rest die Menge der Milchsäure mittels Division durch 4 und Multiplikation mit dem Faktor 0,09 (der aus dem Molekulargewicht der Milchsäure ermittelt wurde) berechnet.

Die Menge der *flüchtigen Säuren*, ausgedrückt als Essigsäure, ergab sich aus der Differenz zwischen der Gesamtazidität und jener Azidität, die in dem Rest nach wiederholter Abdampfung bei der Bestimmung der Milchsäure gefunden wurde. Diese Differenz wurde durch 4 dividiert und mit dem Faktor für Essigsäure 0,06 multipliziert.

Die *Aschenrückstände* wurden durch Verbrennung einer abgewogenen Kefirmenge in einer Platinschale und Umrechnung des gefundenen Gewichtes auf 100 ermittelt.

Zwecks Analyse des *Milchfetts* mußte der Kefir zunächst gebuttert werden. Die so gewonnene Butter wurde ausgelassen und oft hintereinander mit heißem Wasser gewaschen, um sie von der beigemengten Milchsäure des Kefirs zu befreien. Dann erst konnte nach Trocknung die Analyse des Fettes durchgeführt werden.

Die *Refraktion* wurde mit dem Zeißschen Butterrefraktometer bei 40° C bestimmt.

Die *Azidität* des Butter*fetts* wurde in folgender Weise bestimmt: Eine genau abgewogene Menge Fett (5 g) wurde in 50 ccm eines neutralisierten Äther-Alkoholgemisches gelöst und mit 1/10 n Lauge titriert; die gewonnene Aziditätszahl wurde auf 10 g Fett umgerechnet und als Säuregrad ausgedrückt.

Die *Reichert-Meißl*sche Zahl wurde nach *Leffmann-Béam* (siehe *Laxa:* Chemische Untersuchung der Milch und der Milchprodukte S. 126) in 5 g Fett bestimmt.

In demselben Fett wurde auch die *Wauters-Polenske*sche Zahl (derselbe Autor S. 128) anschließend an die Ausführung der vorangehenden Methode bestimmt.

Die einzelnen Resultate sind in der Tabelle zusammengestellt.

Kefir Nr. 1 zeichnet sich durch eine hohe Gesamtazidität aus; im Verlauf jener 2 Jahre des Reifens wurde der gesamte Milchzucker vergärt. Aber es bildete sich nicht viel Alkohol. Der größte Teil des Zuckers wurde zur Bildung der Milchsäure und der Rest zur Bildung flüchtiger Säuren verbraucht, die in verhältnismäßig großer Menge gefunden wurden.

Der Abbau des Kaseins ist verhältnismäßig gering: es entstehen eine kleine Menge von Albuminosen und Peptonen und Amiden und eine verschwindend kleine Menge von Ammoniak. Albumin wurde überhaupt nicht gefunden; es wurde zur Gänze in einfachere Verbindungen verwandelt. Im allgemeinen kann man sagen, daß der Abbau der Eiweißstoffe nicht in die Tiefe ging; die hohe Azidität des Kefirs hat ihren konservierenden Einfluß gegen die proteolytische Tätigkeit ausgeübt. Der niedrige Prozentgehalt an Fett ist so zu erklären, daß ein Teil des Fettes bei dem häufigen Schütteln des Kefirs zu Butter geschlagen wurde, die der Beobachtung entging.

Was die Wirkung von Mikroorganismen auf das Butterfett anbelangt, geht aus den gefundenen Zahlen, die sich durchaus in den Grenzen für normales Butterfett bewegen, hervor, daß während der langen Zeit von 4 Jahren, die der erste Gärungsprozeß dauerte, und von 2 Jahren, die der erneuerte Gärungsprozeß währte, das Kefirfett keinen Veränderungen unterlag. Die Azidität des Kefirs entfaltete einen konservierenden Einfluß. Auch die Geschmacksprobe mit der gewonnenen Butter ergab keine Veränderungen des Fetts; die Butter schmeckte bis auf den hohen Säuregrad, der durch die Milchsäure der Buttermilch verursacht war, ganz gut.

Die Menge der Asche entspricht den für Milch gefundenen Zahlen.

Beim *Kefir II*, der viel jünger ist, sind die Veränderungen der Bestandteile nicht so tiefgehende wie beim ersten.

Die Gesamtazidität betrug 73,4, ist also sehr hoch, wenn sie auch nicht die bei der ersten Kefirprobe gefundene Zahl erreicht.

Der Milchzucker ist bis jetzt noch nicht vollständig vergärt, sondern ein großer Teil desselben blieb bis jetzt noch unzerlegt.

Vergleichen wir die Verhältnisse der Gärungsprodukte des Milchzuckers beim Kefir I und II, so verhalten sie sich zueinander wie 2,22 : 1; bei Milchsäure finden wir das Verhältnis 2,4 : 1 und bei den flüchtigen Säuren 2,75 : 1. Im allgemeinen sind die Verhältniszahlen voneinander nicht wesentlich verschieden, woraus man schließen kann, daß die Zerlegung des Milchzuckers in die einzelnen Spaltungsprodukte während der ganzen Zeit fast parallel verlief.

Für die Eiweißspaltung fanden wir beim Kefir II bei den Albumosen und Peptonen und bei den Amiden kleinere Zahlen als beim Kefir I; aber das Albumin war ebenfalls schon zur Gänze verändert. Man kann also annehmen, daß zuerst das Albumin in Angriff genommen wird, das als lösliches Eiweiß einen den Kefirmikroorganismen leichter zugänglichen Nährstoff darstellt als das Kasein; dieses kommt später an die Reihe, und seine Spaltung erfolgt wahrscheinlich viel langsamer, wobei auch die zunehmende Azidität des Milieus ihren hemmenden Einfluß entfalten dürfte.

Da bei der Analyse des Kefirs I vollkommen normale Fettzahlen gefunden wurden, wurde bei der II. Probe von einer Fettanalyse Abstand genommen.

Die Aschenbestandteile des Kefirs II bewegen sich in den Grenzen der für Milch gefundenen Zahlen.

Bei der mykologischen Analyse beider Kefire auf Platten der Molkegelatine mit Kreide fand man:

beim *Kefir I:* säurebildende Hefezellen, peptonisierende, stäbchenförmige Bakterien, die den Bakterien der Buttergärung ähnlich waren, und das Bacterium lactis acidi;

beim *Kefir II:* dieselben Mikroorganismen wie beim Kefir I.

Aus dieser Analyse ist ersichtlich, daß an der Säureproduktion außer Bakterien auch Hefezellen beteiligt waren.

Es ist sehr interessant, daß sich die angeführten Mikroorganismen ihre Virulenz über eine so lange Zeit (mehr als 6 Jahre) bewahrt haben, was vollkommen übereinstimmt mit den Erfah-

rungen, die man beim Gebrauch der Kefirkörner gemacht hat, bei denen sowohl die Hefezellen als auch die Bakterien der Milchsäuregärung nach einer Reihe von Jahren gärungsfähig sind. Die Erklärung hierfür gibt die Eigenschaft der Hefezellen, Gallerte zu bilden, in denen die Bakterien der Milchsäuregärung in gleicher Weise eine Schutzhülle finden wie die Hefezellen. Daher bieten auch die Präparate, die durch Trocknung frischen, gärenden Kefirs gewonnen wurden, Substanzen dar, in denen die Mikroben des ursprünglichen Kefirs rasch zugrunde gehen, da die Hefezellen noch keine Gallerte gebildet haben.

Tabelle I.

Chemische Analysen.

Nummer des analysierten Musters	Gesamtazidität (ohne O_2)	Kasein %	Albumin %	Albumosen und Peptosen %	Amide %	Ammoniak	Fett %	Fettzahlen: Refraktion bei 40° C	Fettzahlen: Azidität	Fettzahlen: Reichardt-Meißlsche Zahl	Fettzahlen: Wauters-Polenske-sche Zahl	Milchzucker %	Alkohol %	Milchsäure %	Flüchtige Fettsäuren (auf Essigsäure) %	Aschenbestandteile %
I	175,40	2,17	0	0,77	0,45	0,02	1,63	43,20	3,00	30,7	2,8	—	1,28	2,48	0,88	0,80
II	73,40 S. H.	2,28	0	0,43	0,35	0,02	3,22	—	—	—	—	3,26	0,58	1,02	0,32	0,66

Tabelle II.

Azidität der Milch bei Kefirgärung.

Wann wurde die Azidität bestimmt?	Vor Beginn der Gärung	Nach 1 Tag	Nach 2 Tagen	Nach 3 Tagen	Nach 4 Tagen	Nach 5 Tagen	Nach 6 Tagen	Nach 7 Tagen	Nach 8 Tagen	Nach 9 Tagen	Nach 10 Tagen	Nach 11 Tagen	Nach 12 Tagen	Nach 13 Tagen	Nach 14 Tagen	Nach 15 Tagen
Kef. 1	—	14,4	24,4	44	48	48	50	50	50	—	—	51,2	—	—	—	57,6
Kef. 2	7,2	16	36	40	44	44,8	44,8	45	—	47,2	—	48	—	—	51,2	—
Kef. 3	6,4	10,4	33,6	40	44,8	48	49,6	52	—	—	56	—	—	56	—	—
Kef. 4	7,2	9,6	34,4	36,8	36,3	36,8	40,2	—	—	45,6	—	—	48	—	—	—
Kef. 5	6,4	11,2	36	38	40,8	42	44	—	—	46,4	—	59,2	—	—	—	—

Die Azidität der Milch während der ersten Tage der Kefirgärung wurde nach Soxhlet-Henkel nach Erwärmung durch Titration mit ¼ n-Lauge mit 2%igem Phenolphthaleinindikator bestimmt und in Graden der Milchazidität nach Soxhlet-Henkel ausgedrückt. In die erste Kolonne der Tabelle kam die Nummer des Kefirs, in die zweite Kolonne der Aziditätsgrad der Milch vor

dem Ansetzen der Kefirgärung, in die weiteren Kolonnen der Aziditätsgrad S.-H. nach 1—15 Tagen.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse der chemischen und biologischen Untersuchungen sehen wir, daß uns durch Kefirgärung Milch durch mehr als 6 Jahre in einem solchen Zustand erhalten blieb, daß sie keinerlei Substanzen enthielt, die dem Organismus gefährlich werden könnten. Einen scheinbaren Nachteil bildet nur der hohe Säuregehalt, doch läßt sich dieser Fehler durch eine entsprechende Verdünnung des Kefirs mit Milch (je nach dem Säuregrad 1:1, 2, 3...) korrigieren.

Mit den auf die beschriebene Weise zubereiteten Kefiren wurden zahlreiche Versuche an Kindern und stillenden Frauen angestellt; speziell wurde der Kefir bei solchen Kindern versucht, die an Störungen der Ernährung, sei es der natürlichen, sei es der künstlichen, litten und die außer den Allgemeinsymptomen der Ernährungsstörung faulig riechende Stühle hatten, wodurch der Allgemeinzustand der Kinder wesentlich alteriert war. Kindern, die den Kefir nicht nehmen wollten, wurde derselbe, gleichgültig, ob sie gestillt oder künstlich ernährt wurden, verdünnt mit Kuhmilch oder abgespritzter Frauenmilch, eventuell mit Saccharin gesüßt, verabreicht.

In allen Fällen, bei denen die Indikation für die Kefirdarreichung richtig gestellt wurde, stellte sich die Kefirwirkung prompt ein, und zwar regelmäßig binnen längstens zwei Tagen: die früher faulig riechenden, eventuell unhomogenen, alkalisch reagierenden Stühle wurden homogen, hatten keinen besonderen Geruch und reagierten entweder neutral oder schwach sauer. An einigen Fällen, die in der letzten Zeit an der Klinik beobachtet wurden, läßt sich diese Wirkung schön demonstrieren.

Kind Š. P., 4½ Monate alt, Gewicht 5,5 kg, etwas blaß, grazil, mit nachgiebigem Thorax. Es wurde etwa 2 Monate gestillt; dann aber auf ärztlichen Rat künstlich genährt, da die Mutter neuropathisch veranlagt ist, und das Kind bei der Brust nicht gedieh. In Anstaltspflege wurde es wegen chronischer Störung infolge künstlicher Ernährung übernommen. Außer Kuhmilch, die mit 3%iger Reisabkochung und 5%iger Mehlabkochung auf die Hälfte verdünnt wurde, bekam das Kind wegen des intensiv fauligen Geruches der Stühle (der trotz der geänderten Ernährung andauerte) einige Eßlöffel Kefir. In etwa 36 Stunden nach der Kefirdarreichung änderte sich der Stuhl in dem Sinne, daß der früher faulig stinkende Stuhl, der früher Stückchen von Fettseifen enthielt, homogen wurde, eine breiige Konsistenz annahm, schwach sauer reagierte und nicht mehr übelriechend war. Dann wurde der Kefir einige Tage ausgesetzt. Die Besserung dauerte 12 Tage, worauf wiederum faulig riechende Stühle entleert wurden. Es wurde wiederum Kefir gegeben und binnen 36 Stunden stellte sich wieder Besserung ein.

Kind N. V., ausgesprochen blaß, hypotrophisch, fast 10 Monate alt, Gewicht 5¼ kg. Durch 4 Monate nach der Geburt wurde es von der eigenen Mutter ausschließlich an der Brust, dann aber mit Milcheinbrennsuppe künstlich genährt. Nach etwa einmonatiger künstlicher Ernährung stellte sich ein „Darmkatarrh“ ein, der 4 Wochen dauerte und sich nach Eiweißmilch besserte. Dann hatte das Kind mehrere Tage lang Schnupfen mit Fieber. In der letzten Zeit wurde es wiederum mit Milcheinbrennsuppe und Mehlpappe genährt. Stuhl regelmäßig zweimal täglich, intensiv faulig riechend. Es wurde in die Klinik aufgenommen, und wegen der Anämie bekam es außer Kuhmilch, die mit 3%iger Reisabkochung verdünnt war, Milcheinbrennsuppe (5%), Fleischsuppe mit Gemüse, Spinat und Kalbsleber. Da sich faulig stinkende, unhomogene, alkalisch reagierende Stühle einstellten, ordinierten wir neben der eben angegebenen Kost zweitägigen Kefir, und zwar 5 Eßlöffel täglich. Der faulige Gestank der Stühle verschwand nach 2 Tagen, der Stuhl wurde homogen und nahm Salbenkonsistenz an. Das Kind befindet sich wohl, nimmt an Gewicht zu und ist munter.

Kind S. Z., über 8 Monate alt, hypotrophisch, mit einem Körpergewicht von 4,5 kg, befindet sich mit der Diagnose: chronische Pneumonie und schwere hämolytische Anämie in klinischer Behandlung. Bei der mit Rücksicht auf die Anämie eingeleiteten alimentären Therapie stellten sich in letzter Zeit stark übelriechende, dünnere, unhomogene Stühle von stark alkalischer Reaktion ein. Darreichung von Kefir, und zwar 3 Eßlöffel täglich. Obwohl die Ernährung des Kindes im übrigen unverändert blieb, war schon am zweiten Tag nach Darreichung des Kefirs der faulige Geruch des Stuhls weniger intensiv; der Stuhl nahm Salbenkonsistenz an, und die Reaktion war mäßig alkalisch. Nachdem man am dritten Tag den Kefir in der gleichen Menge verabreicht hatte, verschwand der üble Geruch des Stuhls vollkommen und die Reaktion wurde sauer. Die Konsistenz blieb dauernd salbenförmig.

Solange ich noch Vorstand der Abteilung für ältere Kinder war, beseitigte ich faulig riechende Stühle bei verschiedenen krankhaften Zuständen der Kinder in der Regel durch Darreichung von Kefir.

Außer den in der Klinik beobachteten Fällen sah ich auch in der ambulanten Praxis Fälle — sowohl Kinder als auch Erwachsene —, bei denen eine Besserung gastrointestinaler Störungen, die mit fäulnisartigen Stühlen, Diarrhöen und kolikartigen Schmerzen einhergingen, nach dem Genuß von Kefir eintrat.

Ich kenne z. B. einen jungen Mann, der in einem jeden Anfall von Darmkolik, mag dieselbe aus was für einem Diätfehler immer entstanden sein, Kefir nimmt. Insbesondere bei Schmerzen nach Speisen, die vermehrte Gasbildung, Diarrhöen und nach Schwefelwasserstoff (Fäulnisgärung) riechende Stühle hervorrufen, wirkt Kefir in eklatanter Weise. Kolikartige Schmerzen hören binnen längstens 2—3 Stunden auf. Der Tym-

panismus nimmt prompt ab. Der Stuhl, der sich nach dem Genuß des Kefirs einstellt, ist nicht mehr diarrhoisch, hinterläßt keinen Stuhldrang und stinkt nicht mehr fäulnisartig.

Ich kann noch auf andere Fälle von Kefirwirkung auf die Verdauung, eventuell auf Darmkrankheiten hinweisen, aus denen ich — neben anderen — insbesondere Fälle mit Koliksymptomen hervorhebe, die einen erfahrenen Chirurgen zur richtigen Diagnose (Appendicitis) leiteten.

Der erste Fall ist besonders dadurch interessant, daß er einen berühmten Chirurgen die Vorbereitungen zur Operation treffen ließ, die aber der furchtsame Patient ablehnte. Als ich zur Übernahme der hausärztlichen Behandlung gerufen wurde, mußte ich unter den gegebenen Verhältnissen die konservative Therapie einleiten. Als Diät empfahl ich Kefir. Auffallend war die rasche Abnahme der Schmerzen in der Blinddarmgegend; am vierten Tag waren die Beschwerden verschwunden, um viele Monate auszubleiben. Wenn der Patient später wiederum Schmerzen bekam, deren Ursache er nach den beim ersten Anfall gemachten Erfahrungen in einer Blinddarmreizung erblickte, verordnete er sich selber Kefir, und seit damals bis heute — es sind schon 7 Jahre verflossen — hat sich kein Anfall eingestellt, der bei dieser Diät nicht hätte beseitigt werden können. Dem Chirurgen hat der Patient darüber berichtet.

Auch in einem Falle von Kolik, die zu profusen blutigen Diarrhöen mit hartnäckigem, schmerzhaftem Stuhldrang führte und wo Milchdiät von einer Verschlechterung gefolgt war, wurde nicht nur der Kefir gut vertragen, sondern es wurden auch Diarrhöen und Tenesmus gemildert.

Ich muß daher annehmen, daß die Kefirdiät in analogen Zuständen gut vertragen wird und den Krankheitsverlauf günstig beeinflußt.

In dieser meiner Meinung werde ich unter anderem besonders durch den Bericht eines Kollegen bestärkt. Er schreibt:

Ich bekam im Jahre 1917 in Palästina während einer mehrere Tage dauernden Eisenbahnfahrt profuse Diarrhöen, die weder mit Diät noch mit Medikamenten (Opium) zu stillen waren. Die Stühle waren rein wässerig, bis zu 20 im Tag. Der Zustand war bei der Fahrt im Viehwagen direkt verzweifelt, da der Zug nicht so oft, als es für mich notwendig gewesen wäre, hielt. Ich erinnerte mich, daß die Bakterien des Kefirs die Bakterienflora des Darms überwuchern, und kaufte mir daher in der nächsten Station von Arabern den uns angebotenen Kefir. Ich trank ungefähr einen Liter aus; durch etwa 2 Stunden bestand derselbe Zustand noch weiter, aber dann war er wie abgeschnitten. Die Diarrhöen wiederholten sich nicht mehr, und 2 Tage später stellte sich ein ganz normaler Stuhl ein.

17. Dezember 1921. Dr. *H.*

Aus den obigen Ausführungen geht hervor, daß Kefir, der jahrelang aufbewahrt wurde, in einem solchen Zustand konser-

viert blieb, daß man mit ihm in indizierten Fällen unbestreitbare therapeutische Erfolge erzielen kann. Man kann den Kefir in der pädiatrischen Praxis — wie *Birk* in seinem Buche erwähnt — auch in jenen Fällen empfehlen, in denen eine richtige Zubereitung von Eiweißpräparaten (z. B. in Form der Eiweißmilch) eine gewisse Sorgfalt und Verantwortung erfordert, die in der Häuslichkeit oft nicht verlangt werden können.

In meiner Klinik wurden auch folgende *Versuche an Tauben* vorgenommen:

Bei der ersten Serie von Tauben wurde eine rein „avitaminöse" Nahrung verabreicht, das ist polierter Reis mit abgekochtem destillierten Wasser.

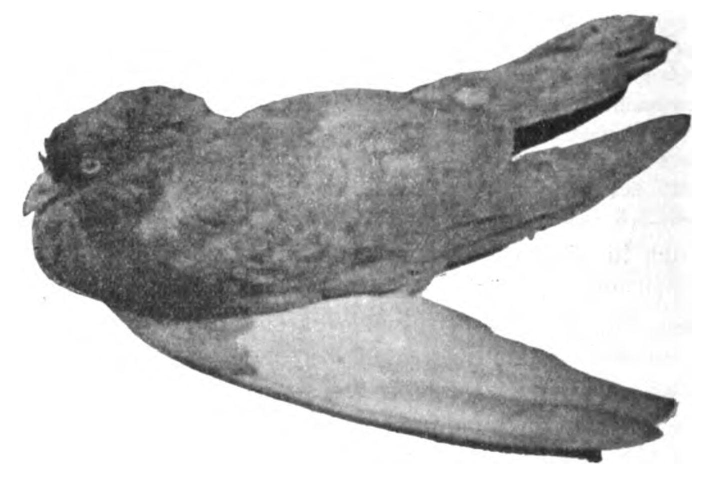


Abb. 1. Paralytische Form der Polyneuritis.

Bei der zweiten Serie von Tauben wurde dieselbe Nahrung, das ist polierter Reis mit abgekochtem destillierten Wasser gegeben, der Nahrung aber Kefir zugesetzt.

Bei der dritten Versuchsreihe wurde polierter Reis mit abgekochtem destillierten Wasser und abgekochter Kuhmilch gegeben.

Die vierte Serie von Tauben bekam polierten Reis mit abgekochtem destillierten Wasser und roher Frauenmilch.

Bei der ersten Serie stellten sich nach verschiedenen Zeiträumen (in 12—13 Tagen) die Zeichen einer Polyneuritis ein, so wie es die Autoren beschreiben.

Dieselbe Entwicklung, sowohl die zeitliche als auch, was die Intensität der Symptome anbelangt, stellte sich auch bei der dritten Serie ein (Abb. 1 und 2).

Die Tauben erhoben sich nicht zum Fluge; beim Fluge selbst sah man unkoordinierte, unzweckmäßige Bewegungen, und beim Niedersetzen fielen die Tauben auf den Brustkorb auf, atmeten schnell und verharrten dabei in einer starren Position. Dieser Flugversuch verschlechterte regelmäßig die polyneuritischen Allgemeinsymptome in dem Sinne, daß die Krämpfe — Opisthotonus, Salto mortale usw. — früher eintraten und länger dauerten; ja, manchmal hatte ein solcher Versuch den raschen Tod der Tauben zur Folge.

In der zweiten Versuchsreihe, wo der „avitaminösen" Nahrung Kefir zugesetzt wurde, stellten sich in einem Zeitraum von 25 Tagen keine Krämpfe ein; die Tauben blieben frisch und munter, so daß sie, verglichen mit Kontrolltauben, überhaupt keine krankhaften Erscheinungen darboten. Beim freien

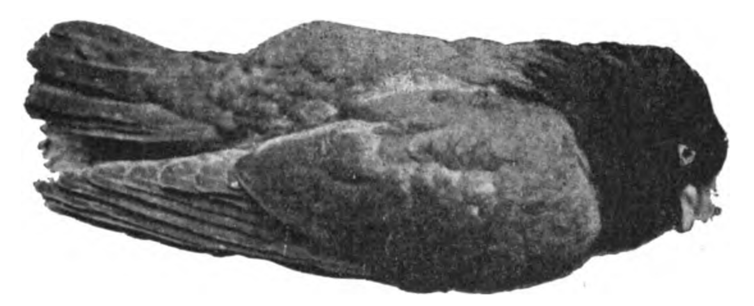


Abb. 2. Paralytische Form der Polyneuritis.

Flug durch das Zimmer, in welchem die Versuche stattfanden, ergaben sich keine Abweichungen vom Fluge der gesunden Kontrolltauben, und auch der Flugermüdungsversuch hatte keinerlei Folgen für ihren Allgemeinzustand.

Dieselben Resultate ergaben sich in der Serie IV, bei der dem polierten Reis und dem abgekochten destillierten Wasser der Nahrung frisch abgespritzte Frauenmilch zugesetzt wurde.

Da bei der Darreichung polierten Reises bei gleichzeitiger prophylaktischer Verabreichung des Kefirs das Auftreten der Avitaminosensymptome um etwa 14 Tage hinausgeschoben wurde, ebenso wie bei den Kontrollversuchen mit poliertem Reis und Muttermilch, ziehen wir den berechtigten Schluß, daß der Kefir — ebenso wie Muttermilch — den wirksamen Faktor gegen die Avitaminose (Polyneuritis) enthalten müsse.

Wurde diesen Tauben dieselbe Nahrung länger als angegeben verabreicht, stellten sich trotz Darreichung von Kefir oder Muttermilch allmählich krankhafte Erscheinungen ein: die

Tauben waren matt, verdüstert, beachteten nicht ihre Umgebung, reinigten nicht ihr Gefieder und standen auf demselben Platz unbeweglich; allmählich stellten sich Spasmen der Extremitäten ein; die Tiere konnten sich nicht stehend auf den Füßen halten, bis es schließlich zu Allgemeinkrämpfen, Opisthotonus usw. kam.

Es wurden auch Versuche über die *therapeutische Wirkung des Kefirs* bei Tauben gemacht, bei denen durch ausschließliche Darreichung einer „avitaminösen" Kost: polierter Reis mit abgekochtem destilliertem Wasser eine experimentelle Polyneuritis hervorgerufen wurde.

Zu den Versuchen wurden zwei Serien von Tauben mit ausgesprochenen polyneuritischen Symptomen verwendet:

Die erste Serie wurde mit poliertem Reis und Kefir (dieser in einer Menge von etwa drei Kaffeelöffel täglich) gefüttert.

Die zweite Serie von Tauben, die an Avitaminose litten, wurde außer mit poliertem Reis und abgekochtem destillierten Wasser mit rohem Weizen gefüttert, von dem die Tauben beliebig viel picken konnten.

Bei der ersten Serie der Versuchstiere trat eine allgemeine Besserung des Zustandes ein, und zwar in der Art, daß die Tauben munter wurden, ihr Gefieder putzten, frisch auf den Füßen standen, daß die Extremitäten- und Allgemeinkrämpfe verschwanden und die Tauben die Flügel spannten wie zum Fluge, ohne aber aufzufliegen. Diese relative Euphorie stellte sich manchmal schon im Verlaufe des ersten Tages der Kefirverabreichung ein, manchmal aber erst am zweiten Tage, und dauerte 2—5 Tage, worauf sich die Allgemeinsymptome der Avitaminose in unvermindertem Grade wieder einstellten. Nach abundanter Verabreichung des Kefirs — manchmal auch in größerer als der ursprünglichen Menge — trat wiederum die beschriebene Euphorie ein, die sich aber nicht mehr lange erhalten ließ, so daß nach wenigen Tagen regelmäßig Exitus unter universellen Krämpfen und den Zeichen der Entkräftung eintrat. In diesen Fällen konnte die rechtzeitige Darreichung von Weizen die Taube am Leben erhalten.

In einer kleineren Anzahl von Fällen blieb aber die therapeutische Anwendung des Kefirs bei avitaminösen Tauben erfolglos, indem sich die Symptome der Euphorie nicht einstellten und die Tauben bald eingingen. Doch handelte es sich da um Fälle von schwerster Polyneuritis mit den schwersten Salto-mortale-Krämpfen.

Bei der zweiten experimentell-therapeutischen Serie, bei der außer poliertem Reis und abgekochtem destillierten Wasser den mit Polyneuritis behafteten Tauben roher Weizen gegeben wurde, trat Euphorie und vollständige und dauernde Heilung ein. Doch kamen auch in dieser Serie Fälle vor, wo bei schwerer Polyneuritis, genau so wie bei der therapeutischen Verabreichung von Kefir, kein therapeutischer Erfolg erzielt wurde.

Bei allen diesen Versuchen war die große Unruhe, die sich bei den avitaminös gefütterten Tauben beim Anblick eines einzigen Weizenkornes einstellte, charakteristisch: gierig stürzten sie sich auf den ihnen hingestreuten Weizen.

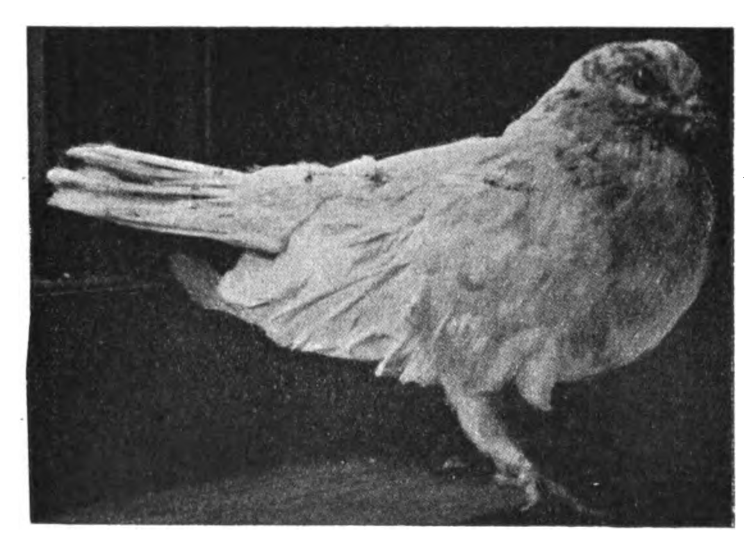


Abb. 3.

Bei diesen Versuchen bot sich mir eine eigentümliche Erscheinung dar: es trat Mauser und neue Befiederung ein. Bei einer Taube, die seit dem 13. Mai 1922 polierten Reis und zugleich Kefir bekam, stellten sich nach einem Monat die typischen Symptome der Avitaminose (Polyneuritis) ein, die sich durch reichliche Kefirverabreichung nicht mehr beseitigen ließen. Das Tier wurde sodann mit rohem Weizen gefüttert und erholte sich sehr langsam unter dauernden Diarrhöen und intermittierenden Krämpfen. Im Stadium der Rekonvaleszenz (um den 9. November 1922) trat Mauser und neues Wachstum von Federn besonderer Qualität ein: der Schaft einer jeden Feder blieb an jeder beliebigen Stelle des Körpers bis zur endgültigen Länge der Feder bestehen, und dann erst erschien nach Ablösung der

verhornten Scheidenhaut allmählich an verschiedenen Stellen die Fahne, so daß die Federn oft bizarre Formen annahmen (Abb. 3 und 4). Zwischen wenigen entwickelten Federn sieht man, wenn man sie zerteilt oder auseinander bläst, den Körper besät mit Schäften. Eine besondere Bedeutung für die Taube hatten diese unentfalteten Schäfte an den Flügeln und am Schwanz: die Taube konnte mangels einer genügenden Tragfläche der Flügel und des Schwanzes und der dadurch bedingten

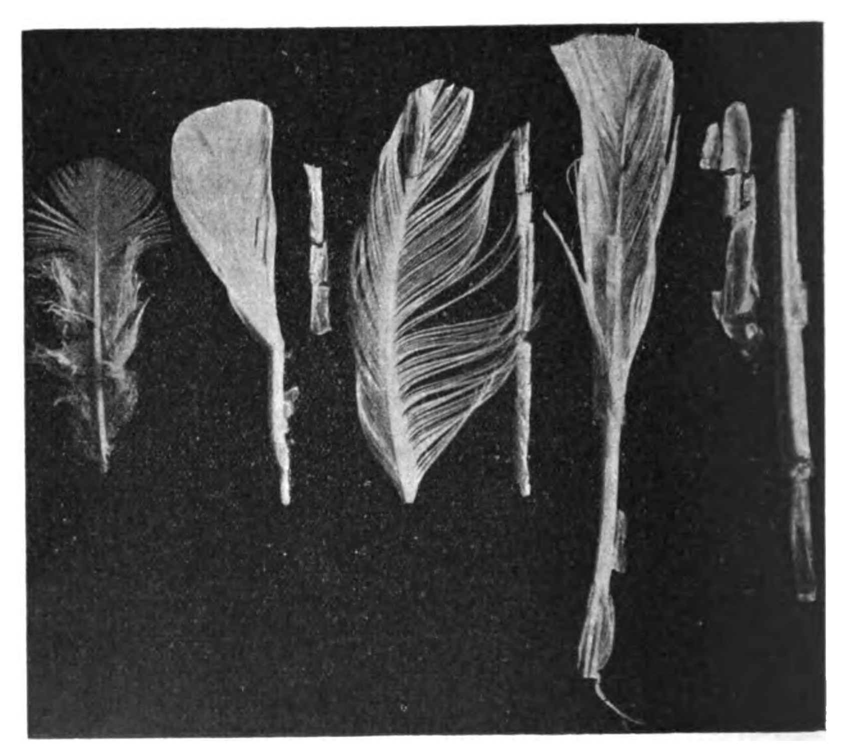


Abb. 4.

Verringerung der Tragfähigkeit nicht fliegen. Beim Herausreißen der Feder trat hartnäckige Blutung ein, die durch Unterbindung gestillt wurde; eine starke Blutung trat auch dann ein, wenn die Feder etwa 2 cm von der Wurzel entfernt durchgeschnitten wurde.

Die experimentell-biologischen und klinischen Untersuchungen des Kefirs werden fortgesetzt.

Auf Grund meiner bisherigen Versuche und Beobachtungen glaube ich folgende Schlüsse ziehen zu dürfen:

Es gelang mir, mittels Kefirgärung Milch durch mehr als

6 Jahre zu konservieren, was bis jetzt in der Literatur noch nicht verzeichnet ist.

Daß diese Milch tatsächlich konserviert, d. h. lange Zeit hindurch zum Genusse aufbewahrt wurde, wird durch folgende Tatsachen bewiesen:

1. Durch die chemische Zusammensetzung des Kefirs, die eine derartige ist, daß

a) der Kefir durch einfache Verdünnung zum Genusse zubereitet werden kann,

b) der Kefir einen guten Geschmack und einen angenehmen Geruch besitzt, und

c) für den Organismus unschädlich ist.

2. Er kann in indizierten Fällen bei Kindern und Erwachsenen therapeutisch mit dem gleichen Erfolg angewendet werden wie frisch zubereiteter Kefir.

3. Durch Tierexperimente:

a) Bei der Verabreichung polierten Reises und gleichzeitiger prophylaktischer Darreichung des Kefirs wurde das Auftreten der Avitaminosensymptome um etwa 14 Tage hinausgeschoben, ebenso wie bei Kontrollversuchen mit Verabreichung polierten Reises mit Muttermilch.

b) Der therapeutische Einfluß des Kefirs auf die experimentelle Polyneuritis der Taube ist ein positiver, scheint aber nur ein temporärer, kein dauernder zu sein. Bei schweren Formen der vorgeschrittenen Polyneuritis versagt er in gleicher Weise wie roher Weizen.

Aus den angeführten Versuchen und Beobachtungen kann man also schließen, daß Kefir kein „Luxusgetränk" ist, wie in einem Erlaß eines gewesenen österreichischen Ministeriums behauptet wurde, sondern daß er ein Getränk von großer Wichtigkeit für die Diätotherapie der Kinder und Erwachsenen ist, daß man also die Konservierung der Milch durch Kefirgärung vom national-ökonomischen Standpunkt als sehr vorteilhaft und ökonomisch und das Verbot seiner Erzeugung in Zukunft direkt als schädlich bezeichnen muß.

Literaturverzeichnis.

Laxa, Chemische Untersuchung der Milch und der Milchprodukte. Ackerbauministerium der ČSR. 1925. — *Kroulík*, Kefir. Lékařské rozhledy. XVIII. H. 4 u. 5. — *Mrázek*, Kefir, der Milchwein aus dem kaukasischen Gebirge. Unic. Prag. 1905. — *Idem*, Der Kefir und seine Bedeutung (mit ausführlicher Literatur). Ed. Grégr. Prag 1900. — *Kraukauer*, Erfahrungen über den Nähr- und Heilwert des echten Kefirs in Krankheiten der harnsauren Diathese und anderen Fällen. Wien. Med. Pr. 1898. Nr. 4. — *Feig*, Prag. Med. Wschr. 1905. Februar. — *Merhaut*, Kefir, Milchkumis. Časopis lékařů českých. 1887. Nr. 21. — *Krasnička*, Kefir und seine Zubereitung. Ibidem. 1887. Nr. 25. — *Laxa*, Praktisches aus der Milchbakteriologie. J. Otto. Prag 1903.

III.

(Aus der Klinik für Krankheiten der Neugeborenen, Säuglinge und stillenden Mütter an der Karl-Universität in Prag.)

Ernährung des gesunden und kranken Kindes mit Kefir und Kefirsuppen.

Von

Prof. Dr. KARL ŠVEHLA,
Vorstand der Klinik.

In einer früheren Publikation über Kefir habe ich in Kürze auf einige eigentümliche Eigenschaften des Kefirs hingewiesen, die mein Interesse erregten und zu meinen Beobachtungen und Versuchen Veranlassung boten. Ich habe in dieser Arbeit gezeigt:

I. daß der Kefir die Milch konserviert:

a) Kefir läßt sich mehrere Jahre aufbewahren (die eigenen Beobachtungen erstrecken sich über 6 Jahre), behält dabei seinen angenehmen Geschmack und Geruch bei und bleibt genießbar;

b) er behält seine volle Lebensfähigkeit, denn aus dem Originalkefir lassen sich selbst nach einer langen Reihe von Jahren weitere äquivalente Kefire erzeugen;

c) in diätetisch-therapeutischer Hinsicht behält er seine Eigenschaften bei;

d) er ist kein „Luxusgetränk", wie in einem Erlaß eines altösterreichischen Ministeriums behauptet wurde, sondern er ist von großer Wichtigkeit für die Diätotherapie sowohl der Kinder als auch der Erwachsenen. Demnach ist die Konservierung der Milch durch Kefirgärung vom nationalökonomischen Standpunkt als vorteilhaft und ökonomisch, und ein zukünftiges Verbot seiner Erzeugung direkt als schädlich zu bezeichnen.

II. Durch klinische Beobachtung wurde konstatiert, daß der Kefir ein ausgezeichnetes diätetisches Hilfsmittel ist; insbesondere wurde der Kefir erprobt bei Ernährungsstörungen der künstlich und natürlich ernährten Kinder, welche außer allgemeinen Symptomen der gestörten Ernährung fäulnisartig

riechende Stühle bei mehr oder minder schwerer Alteration des Allgemeinzustands aufwiesen. In allen Fällen, in denen die Indikation der Kefirdarreichung richtig gestellt wurde, stellte sich die Kefirwirkung prompt ein, und zwar in der Regel binnen wenigen Tagen: die diarrhöischen, eventuell unhomogenen, alkalisch reagierenden, fäulnisartig riechenden Stühle wurden konsistenter, homogen, hatten keinen üblen Geruch mehr, reagierten entweder neutral oder schwach sauer, und die kolikartigen Schmerzen verschwanden.

III. Durch Versuche an Tauben wurde konstatiert, daß durch Darreichung polierten Reises und bei gleichzeitiger prophylaktischer Darreichung des Kefirs das Auftreten von Symptomen der Avitaminose um etwa 14 Tage hinausgeschoben wurde, ebenso wie bei Kontrollversuchen durch Darreichung polierten Reises mit Muttermilch. Ferner ist der therapeutische Einfluß des Kefirs auf die experimentelle Polyneuritis der Tauben ein positiver, scheint aber nur ein temporärer, kein dauernder zu sein. Bei den schweren Formen der vorgeschrittenen Polyneuritis versagt seine Wirkung ebenso wie der therapeutische Einfluß rohen Weizens.

Die Wirkung des Kefirs und seine erwähnten Eigenschaften wurden in meiner Klinik bei der Diätotherapie als souveränes Mittel auch in den schwersten Fällen alimentärer Störungen ausgenützt, und die Fälle, die in der vorläufigen Mitteilung angeführt sind, konnten durch eine neue Reihe zahlreicher Beobachtungen ergänzt werden. Die Kasuistik und ihre Analyse werden systematisch verarbeitet.

Die klinische Beobachtung beschränkte sich aber nicht auf das umschriebene Gebiet, sondern ich forschte einerseits nach neuen Eigenschaften des Kefirs, die wir in geeigneter Weise für unsere Zwecke ausnützen könnten, andererseits war ich bestrebt, mit Verwendung des Kefirs eine möglichst große Anzahl verschiedener diätetischer Präparate zusammenzustellen, um die Diätetik des Kindesalters durch Verordnung verschiedener Speisen möglichst reichhaltig zu gestalten.

Bei einer ganzen Reihe von Ernährungsstörungen der Säuglinge entfaltet die ausschließliche oder wenigstens partielle Ernährung mit Muttermilch die segensreichsten therapeutischen Wirkungen. Oft aber, speziell in der forensischen Praxis, hat der Arzt keine Muttermilch zur Verfügung. In gewissen Fällen, namentlich bei akuten Störungen, empfehlen viele Pädiater mannigfache Speisen, deren Hauptbestandteil Buttermilch ist.

Buttermilch ist aber, besonders in Städten, schwer erhältlich; aber wenn wir auch von ihrer schweren Erreichbarkeit absehen, hat sie den Übelstand, daß sie von sehr veränderlicher Qualität ist. Gerade in diesen Fällen eignet sich ausgezeichnet der Kefir sowohl infolge seiner leichten Zubereitung als auch durch seine Beständigkeit und Dauerhaftigkeit. Zur Zubereitung des Kefirs genügt abgekochte Milch und das Kefirferment (von *Fragner*), ferner braucht man einige ausgekochte Flaschen mit einem Patent-Gummiverschluß, wie ihn die Sodawasserflaschen haben. In Fällen, in denen Fett in der Nahrung kontraindiziert ist, kann man zentrifugierte oder wenigstens sorgfältig abgeschöpfte Milch zur Kefirgärung verwenden.

Wir verwendeten den Kefir, der aus zentrifugierter Milch durch 3—5tägige Kefirgärung gewonnen wurde (d. i. mit einer durchschnittlichen Azidität von 20—35 nach *Soxhlet-Henchel*), zur Zubereitung anderer Ernährungsgemische. Die gewöhnlichste Kombination ist die folgende: eine 3%ige Reis- oder Gräupelabkochung, die je nach der Individualität des Falles mit Saccharin oder Zucker gesüßt wird und einen Zusatz von 1—3% Mehl, je nach dem Alter und der Krankheit des Kindes, erhält, und ein Teil Kefir, der unmittelbar vor der Darreichung in die vorher mit den übrigen Zusätzen zubereitete heiße Abkochung energisch eingequirlt wird. Das Gemisch wird dann nicht mehr abgekocht, damit die Vitaminkomponente des Kefirs nicht zerstört wird. Bei dieser Mischung, z. B. mit 5tägigem Kefir, der eine Azidität von zirka 35 SH besitzt, erzielen wir eine Azidität von zirka 17,5 SH, die sich als günstigste Azidität erwies. Setzen wir dieser Kefirsuppe ein rohes Eigelb (in 150 bis 200 g wird ein Eigelb eingequirlt) und einen Kaffeelöffel eines rohen Obstsaftes (Zitronensaft) zu, dann bekommen wir ein Präparat, das nicht nur einen hohen Nährwert besitzt, sondern auch reich an Vitaminen ist. Dieses Präparat, das man als Vitaminsuppe bezeichnen könnte, hat einen sehr delikaten Geschmack, so daß man dasselbe überall dort anwenden kann, wo es sich um eine Anreicherung der Nahrung mit Vitaminen handelt. Die Portion aber, die Eigelb enthält, kann nur einmal im Tag verabreicht werden.

Das Kefirferment ist ein Gemisch bestimmter Bakterien mit Kefirhefezellen. Diese leben in einer gewissen Symbiose, so daß die einfache Reinlichkeit in der Milchküche genügt, um die Vegetation anderer, schädlicher, die Milch zersetzender Mikroben zu verhindern. Als ein weiterer Vorteil des Kefirs

tritt der Umstand hinzu, daß das Kasein in der durch Kefirferment vergärten Milch fein verflockt ist, viel feiner als in der Milch; außerdem ist es noch angedaut *(Laxa)*, eine Eigenschaft, die bei schwächlichen, mit einer Ernährungsstörung behafteten Kindern zu erwägen ist und uns zur Anwendung des Kefirs auffordert, da angedautes Kasein leicht verdaulich ist.

Alle bei der Zubereitung des Kefirs und der Kefirsuppen gemachten Erfahrungen sprechen dafür, daß es sich um eine Nahrung handelt, die allen Anforderungen entspricht, die man an eine diätetische Ernährung des Kindes stellen kann. Es war daher nur noch zu erproben, wie diese Nahrung bei verschiedenen Zuständen vertragen wird, resp. wie sie in alimentärer Hinsicht bei den mit Kefirsuppen ernährten Kindern anschlägt. Zuerst mußte man feststellen, wie diese Nahrung von gesunden Kindern vertragen wird. Wir suchten also normale Kinder aus und gaben ihnen diese Nahrung teils als Zugabe zur Brustnahrung (allaitement mixte), teils als ausschließliche Kost ohne Zugaben.

P. M., 28 Tage alt, wiegt 3060 g, nimmt bei der Brust der eigenen Mutter nicht zu, hat wenig Stühle, im Tag entweder gar keinen Stuhl oder ein bis zwei Stühle von der Konsistenz einer dicken Salbe, von saurer Reaktion. Das durchschnittliche Tagesquantum der Nahrung — Muttermilch — bewegt sich um 250 g, und dieses Quantum nimmt ständig ab. Wir ordinierten Kefirsuppe, und zwar in der Weise, daß das Kind zuerst angelegt wurde, dann wurde bestimmt, wieviel es getrunken hatte, und dann wurde soviel Kefirsuppe zugegeben, daß die Gesamtmenge einer Mahlzeit ein Siebentel des Körpergewichtes des Kindes ausmachte. Von dem Tage an, an welchem mit der Zukost begonnen wurde, nahm das Kind gleichmäßig an Körpergewicht zu, hatte täglich spontan ein bis zwei Stühle von amphotärer oder schwach alkalischer Reaktion und salbenartiger Konsistenz und befand sich wohl. Binnen 22 Tagen nahm es 450 g an Gewicht zu, und bot in seinem Aussehen keine Abweichungen von einem ausschließlich an der Brust genährten Kinde dar.

B. J., 26 Tage alt, unausgetragen, wiegt 2600 g. Bei der Brustnahrung gedeiht das Kind im allgemeinen gut, nimmt allmählich an Gewicht zu, die Stühle sind gehackt, sauer reagierend. Anfangs wurden zwei Brustmahlzeiten durch Kefirsuppe ersetzt, am Ende des dritten Monats drei Brustmahlzeiten. Da zeigte es sich, daß das Kind zwar langsam, aber gleichmäßig weiter zunimmt, so daß es im Alter von 3 Monaten 3000 g wog, obwohl die Gesamtmenge der Nahrung ein Fünftel des Körpergewichtes betrug. Nun wurde die Ernährung in dem Sinne geändert, daß zur Zubereitung der Kefirsuppe roher Kefir verwendet wurde, so daß das Kind außer drei Brustmahlzeiten drei Portionen rohe Kefirsuppe bekam. Diese Nahrung vertrug es ausgezeichnet, es befand sich sehr wohl, hatte täglich ein bis zwei salbenförmige, schwach alkalisch reagierende Stühle, die Gewichtszunahme betrug durchschnittlich 25 g täglich. Dieser Zustand der gleichmäßigen Gewichtszunahme hielt auch

weiterhin an, als das Kind vom Anfang des fünften Monats fünf Portionen rohe Kefirsuppe und wegen fäulnisartig riechender, salbenförmiger Stühle vorübergehend eine Portion Kellerscher Malzsuppe bekam. Im sechsten Monate wurde das Kind in der Weise ernährt, daß es drei Portionen rohe Kefirsuppe, drei Portionen Vollmilch und eine Portion Grießbrei abwechselnd mit Milch oder ohne Milch bekam; der Kefir wurde auch in dieser Kombination gut vertragen.

P. F., 40 Tage alter Knabe, wiegt 2850 g. Wurde von allem Anfang an zu Hause künstlich genährt, und zwar mit Kuhmilch, die mit Wasser auf ein Drittel verdünnt und mit Zucker gesüßt war, und mit Brei aus Grießmehl. Das Resultat dieser Ernährung war ein schlechtes: Das Kind wuchs nicht, nahm während der ganzen 40 Tage seines Lebens an Gewicht überhaupt nicht zu, war blaß und siech und hatte zahlreiche diarrhoische Stühle.

Am Aufnahmetage wog es 2580 g, hatte eine trockene, blaße, in Falten leicht abhebbare Haut, wenig Unterhautfett und einen herabgesetzten Muskeltonus, so daß die Konsistenz der Muskulatur überhaupt und jene des Bauches insbesondere haderförmig war, die Schleimhaut des Mundes war klebrig, stellenweise mit Soor bedeckt. Temperatur 35,5°. Der übrige Befund normal.

Wir gaben zunächst Kefirsuppe aus zentrifugierter Milch mit Saccharin in einer Tagesmenge von etwa einem Sechstel des Körpergewichtes. Schon in den nächsten Tagen nahm das Kind an Gewicht zu, erhielt sich selbst seine Temperatur, die Stühle besserten sich, hatten schon am dritten Tage Breikonsistenz und schwach saure Reaktion, und auch der Soor schwand nach der üblichen Behandlung mit Borax.

Nach 10 Tagen wiegt das Kind 2800 g, ist im allgemeinen frischer, Muskeltonus und Hautturgor bessern sich, die Stühle sind salbenartig, wenig verfärbt, die Temperatur ist dauernd normal. Nun setzten wir der Nahrung Kohlehydrate in Form von Zucker (4%) zu. Trotzdem wurden die Stühle immer konsistenter, weswegen wir der Kifirsuppe außer (4%) Zucker Malzextrakt zusetzten, worauf die Stühle wiederum Salbenkonsistenz annahmen. Die Gewichtszunahme war eine dauernde, so daß wir dazu übergingen, der Nahrung Fett zuzusetzen, und zwar in der Weise, daß in zwei Portionen Kefirsuppe 5% Einbrenn kam, was das Kind ebenfalls gut vertrug, so daß es sich in bezug auf die Ernährung wohlbefand. Innerhalb 4 Wochen nahm es 480 g zu, bei künstlicher Ernährung sicherlich ein guter Erfolg, wenn man bedenkt, daß das Kind erst 40 Tage alt war und 2580 g wog, als es auf diese Nahrung gesetzt wurde.

N. M., 4 Monate altes Mädchen, Körpergewicht 3020 g. War unausgetragen. Nach der Geburt wog es 1700 g. Zeigt keine Störungen. Es bekam täglich 5 mal Frauenmilch zu durchschnittlich 80 g und zwei Portionen Kefirsuppe. Während der 22 tägigen Dauer dieses Allaitement mixte nahm das Kind 520 g an Gewicht zu, der Allgemeinzustand war dauernd ein guter, es befand sich wohl, hatte durchschnittlich drei bis vier homogene, salbenähnliche, schwach sauer reagierende Stühle täglich.

K. V., 4 monatiges Mädchen, wiegt 4530 g. Während des letzten (4.) Monats nahm es an der Brust der eigenen Mutter ohne Zufütterung nicht zu, so daß das Resultat der Ernährung des letzten Monats mit Rücksicht auf das Wachstum der Körpermasse ein negatives war. An den Wangen kleine, konfluierende, intensiv rote, multiforme, juckende Exsudationen (Grind), die



Lymphknoten leicht geschwellt: Symptome, die auf eine exsudative Diathese hindeuten.

Das Kind bekam 6 mal die Brust der eigenen Mutter und eine Portion Kefirsuppe. Es nahm die Zukost in dieser Form gern; die Stühle, die bei ausschließlichem Stillen immer dünn, sauer und unhomogen waren — wie gehackt —, nahmen ein normales Aussehen an; das Kind, das früher unruhig war, beruhigte sich und nahm im Laufe eines Monats 440 g an Gewicht zu. Während der ersten 14 Tage des folgenden Monats blieb die Ernährung unverändert, und das Gewicht stieg um weitere 300 g. In der zweiten Hälfte dieses Monats machten Mutter und Kind eine Grippe durch, bei der die Ernährung des Kindes unverändert blieb; da aber die Mutter während dieser Zeit weniger Milch hatte, bekam das Kind eine zweite Portion Kefirsuppe. Das Kind machte eine parenterale Störung durch, nahm aber trotzdem in 14 Tagen 120 g zu. Es blieb dann noch 3 Wochen in klinischer Beobachtung; während dieser Zeit bekam es drei Portionen Kefirsuppe, eine Portion Fleischsuppe mit Gemüse und eine Portion Grießbrei in Vollmilch und nur noch einmal die Brust. Während dieses Zeitraums von 21 Tagen nahm das Kind um 680 g zu, und der Allgemeinzustand war auch sonst ein guter; die kleinen, konfluierenden und nässenden Exsudationen verschwanden schon während der zweiten Beobachtung, und es blieb nur eine gewisse Rauhigkeit der Wangen dauernd zurück. Dieses Kind bekam also durch 2¾ Monate Kefirsuppe in zunehmender Menge, und es zeigte sich einerseits der günstige Einfluß des Kefirs bei der Ernährung eines exsudativen Kindes, und zwar in dem Sinne, daß das Kind, das früher an Körpermasse nicht zugenommen hatte, mit dem Tage, da mit der Kefirzukost begonnen wurde, zu wachsen begann, andererseits der günstige Einfluß auf sie Exsudation selbst, indem diese ohne jede andere Maßnahme verschwand. Übrigens konnte man bei diesem Falle den Erfolg eines energisch durchgeführten Allaitement mixte (Frauenmilch-Kefirsuppe) im Verlaufe einer parenteralen Störung sehr gut beobachten.

B. J., 3½monatiger Knabe mit einem Gewicht von 6120 g, der nur an der Brust der eigenen Mutter ernährt wurde und dabei sehr gut gedieh. Er nahm bis jetzt durchschnittlich 850—900 g im Monat zu, so daß sein Gewicht während der 3 Monate, die er in der Klinik in Beobachtung steht, von 3320 auf 6120 gestiegen war. Die Stühle sind dauernd etwas unhomogen, gehackt, zwei bis drei im Tag. An den Wangen zeigen sich vereinzelte kleine Exsudationen.

Das Kind bekam bei seinem Alter von 3½ Monaten statt einer Brustmahlzeit eine Portion Kefirsuppe in einem Quantum von 2% des Körpergewichtes während der ersten 14 Tage der Zukost, in den folgenden 14 Tagen wurde eine zweite Brustmahlzeit durch Kefirsuppe ersetzt. Das Kind gedieh ebensogut, wie wenn es gestillt worden wäre, nahm gleichmäßig an Gewicht zu, so daß die Bilanz nach einem Monat eine Körpergewichtszunahme von 880 g ergab, d. h. das Kind wog im Alter von 4½ Monaten 7 kg. Die spärlichen Exsudationen an den Wangen verschwanden, aber andere traten neu auf; die Stühle, die früher unhomogen, gehackt waren, wurden homogen und nahmen Salbenkonsistenz an.

N. K., unausgetragenes 3½ Monate altes Kind. Es wurde bis jetzt ausschließlich gestillt und nahm während des letzten Monats bei der Ernährung an der Brust 470 g zu, so daß es vor der Änderung der Ernährung 3580 g wog. Wir gaben zur Ernährung an der Brust 60—70 g Kefirsuppe täglich zu.

Das Kind verträgt die Zukost sehr gut, hat dauernd ganz homogene Stühle und hat in 15 Tagen 530 g zugenommen, so daß es 4110 g wog. Allgemeinzustand des Kindes sehr gut.

Aus diesen klinischen Beispielen geht hervor, daß die Kinder die Kefirsuppe gern nehmen, an Gewicht zunehmen und im allgemeinen gut gedeihen; die Hautfarbe ist zart rot, der Turgor der Haut und der Gewebe ist normal, das Unterhautfett ist in genügender Menge vorhanden, und der Muskeltonus ist ebenfalls ein normaler.

Daraus ist ersichtlich, daß diese Nahrung im Interesse der Kinder verordnet werden kann:

a) zum *allaitement mixte* schon im ersten Vierteljahr des Säuglings;

b) zur *Allgemeinernährung des künstlich genährten Säuglings*, und zwar:

1. als *komplette künstliche Nahrung* (ohne daß etwas anderes zugefüttert werden muß),

2. als *partielle Kost* zur Bereicherung des Speisezettels des künstlich genährten Kindes,

3. als *hochgradig vitaminöse Kost*, die zugleich als Ersatz der verschiedenen Vitaminpräparate dient.

Sodann wurde die Kefirsuppe bei einer zweiten Gruppe von Kindern versucht, die an akuten oder chronischen Ernährungsstörungen litten. Aus jeder Gruppe wurde ein Fall mit längerer Beobachtungsdauer angeführt, um die Ausnützung des Kefirs beurteilen zu können.

R. A., 6½monatiger Knabe; wurde 3 Monate gestillt, dann bekam er 3mal täglich Grießbrei und Kuhvollmilch mit Zucker gesüßt. Wog bei der Geburt angeblich 2500 g und hat bis jetzt keine Krankheiten durchgemacht, so daß man sagen kann, daß das Gesamtresultat der Ernährung bezüglich des Körpergewichtes ein ziemlich befriedigendes war.

Vor einer Woche erkrankte er unter Fieber, der Appetit war gering, seit 3 Tagen Erbrechen und Diarrhöen, die Nahrung wird bis auf Tee verweigert. Gewichtsabnahme (nach Angabe der Mutter) in wenigen Tagen groß. Befund am Tage der Aufnahme in die Klinik: Gewicht 5100 g. Allgemeinsymptome eines größeren Wasserverlustes: Trockene, graublasse, leicht in Falten zu legende Haut, schlaffe Muskulatur, klebrige und belegte Zunge, eingesunkene Fontanellen. Sensorium etwas getrübt, Blick ins Unbestimmte. Tiefe Atmung, 42 in der Minute; Puls 136 in der Minute; Temperatur über 39° C. Im Harn Eiweiß, Azeton und Urobilinogen positiv. Im übrigen Zeichen von Rachitis: weiches Skelett, Caput quadratum, nachgiebiger Thorax, die Enden der Röhrenknochen verdickt. Der Befund über den inneren Organen bietet nichts Pathologisches dar. Rötung des Halses und Rötung und Schwellung der Tonsillen.

Aus den angeführten Symptomen war es klar, daß es sich um eine akute Ernährungsstörung mit toxischen Symptomen (alimentäre Intoxikation) handelt.

Da anamnestisch sichergestellt wurde, daß das Kind in den letzten Tagen nichts anderes als Tee bekam, wurde eine diätetische Behandlung in der Richtung eingeleitet, daß das Kind außer einer hinreichenden Menge Tees schon am ersten Tage nach 3stündigen Intervallen 30 g Kefirsuppe bekam (der Kefir war aus zentrifugierter Milch zubereitet). Da das Kind diese Nahrung gern nahm, wurde die Dosis schon am nächsten Tag auf 100 g Kefirsuppe in 4stündigen Intervallen (sechs Portionen) erhöht. Der Stuhl regulierte sich schon nach einem Tage so, daß er weniger häufig, 4—2mal täglich, wurde.

Die Temperatur blieb nur noch zwei Tage fieberhaft, am dritten Tag sank sie auf 37,4° und bewegte sich in den folgenden Tagen um 37°.

Das Körpergewicht senkte sich nach der Aufnahme nur noch um 50 g, dann kam die Abnahme zum Stillstand. Die Zahl der Atemzüge stieg am dritten Tage auf 52, und unterhalb des rechten Schulterblattwinkels war etwas verschärftes Atmen bei wenig verändertem Lungenhilus (nur skiaskopisch) zu konstatieren. Der Gesamtzustand des Kindes besserte sich, das Sensorium hellte sich vollkommen auf, eine leichte Albuminurie und Azetonurie bestand fort. Am fünften Tage wurde die Nahrung auf 6mal täglich 150 g Kefirsuppe, d. i. auf 900 g, erhöht. Das Gewicht nahm stetig zu, so daß die Zunahme am Ende der ersten Woche 150 g betrug.

In der zweiten Woche gaben wir fünf volle Dosen Kefirsuppe und eine Dose (150 g) Grießbrei. Die Reaktion auf diese Zukost äußerte sich in Gewichtszunahme, so daß das Kind nach einer weiteren Woche wiederum um 150 g mehr wog (keine Temperatursteigerungen).

Am Anfang der dritten Woche stellte sich wiederum eine mäßige Pharyngitis ein, wobei die Temperatur einen Tag lang 38,6° C betrug. In nutritiver Hinsicht befand sich das Kind wohl, es hatte 2—3 normale Stühle täglich. Zwei Portionen der Kefirsuppe wurden 3% Einbrenn und Tomatensaft zugesetzt. Im Beginne der vierten Woche betrug die Zunahme 100 g bei gutem Allgemeinzustand des Kindes. Die Einzelportionen wurden auf 170 und dann auf 180 g erhöht. Die Zunahme war keine befriedigende. Im folgenden (fünften) Monat wurde statt einer Kefirmahlzeit eine Portion Reispudding gegeben; die Bilanz dieser Woche wies eine Zunahme um 220 g auf. Für die Folgezeit wurden die restlichen zwei Kefirsuppenmahlzeiten durch Kuhmilch ersetzt, ferner wurde Gemüse nach Bedarf gegeben und so das Kind auf normale Kost gesetzt.

Man ersieht aus dem Angeführten, daß die Kefirsuppe bei einer schweren, akuten Ernährungsstörung gut vertragen wurde und daß es dieselbe verhältnismäßig sehr bald ermöglichte, zu Mengen überzugehen, die für das kranke Kind ausreichend waren.

So zeigte es sich, daß auf Basis der Kefirsuppe verschiedene Kohlehydrate in großen Quantitäten gut vertragen wurden.

Auch Fette — in Form der Einbrenn — wurden bei dieser Nahrung im Reparationsstadium gut vertragen.

Dieser Fall zeigt auch, wie man das Kind nach überstandener Krankheit zur normalen Kost hinüberleiten kann.

S. B., 4 Monate alt, wurde schon seit der dritten Lebenswoche teils mit Milcheinbrennsuppe, teils mit durch eine Abkochung verdünnter Milch genährt. Bei dieser Ernährung (das Kind hatte während seiner 4 monatigen Lebensdauer nur 1 kg zugenommen) hatte es zeitweise mäßige Diarrhöen. Die für das Kind ungünstige Gesamtbilanz äußerte sich durch eine sich einstellende Atrophie. In der letzten Zeit hatte es durch 14 Tage nur eine Graupenabkochung ohne Milch, da es angeblich jeden milchhältigen Zusatz erbrach. Bei der Aufnahme in die Klinik wog das 4 Monate alte Kind 4300 g. Wenig subkutanes Fett, blasse, schlaffe Haut. Bei einer Körperlänge von 60 cm hatte das Kind alle Zeichen einer allgemeinen Atrophie.

Das Kind bekam am ersten Tag alle 4 Stunden 60 g Kefirsuppe (aus zentrifugiertem Kefir) und vor einer jeden Mahlzeit stets zwei Kaffeelöffel Larosanlösung in Breiform, da Erbrechen bestand (am nächsten Tag betrug die Portion 80 g).

Das Erbrechen stellte sich nicht mehr ein; das Kind, das anfangs unruhig war, schlief ruhig; die Stühle waren salbenartig. Als die Kefirsuppendosen auf 140 g erhöht wurden, der Larosanbrei weggelassen und neben drei Kefirsuppenportionen drei Portionen Einbrennmilch gegeben wurden, restaurierte sich das Kind sehr schnell (obwohl es in den ersten Tagen an Gewicht abnahm) und hat während seines 10 tägigen Aufenthalts in der Klinik trotz allem um 150 g zugenommen; auch weiterhin befand es sich wohl.

Diese chronische Ernährungsstörung, bei deren Entstehung die längere Zeit verabreichten Abkochungen sicherlich eine Rolle gespielt haben (Graupenabkochung ohne Milch), besserte sich, sobald genügende Nahrungsquantitäten auf Milchbasis gegeben wurden; bei der Disposition des atrophischen Kindes zu Diarrhöen waren die Kefirsuppen eine sehr geeignete Kombination.

H. L., 6 Monate altes Mädchen, wiegt 4900 g, ist atrophisch, hat positive Tuberkulinreaktion und vergrößerte peritracheale Drüsen. Es handelt sich um ein nutritiv sehr empfindliches Kind, mit einer Disposition zu Diarrhöen und Erbrechen bei gewöhnlicher Milchdiät. Wir leiteten eine Ernährung ein, deren Grundlage die Kefirsuppe war: Während der ersten 10 Tage wurde ausschließlich Kefirsuppe gegeben, dann wurde abwechselnd eine Einbrennsuppe und 3%iger Mehlkoch in Milch gegeben. Das Kind blieb einen Monat in unserer Beobachtung. Während dieser ganzen Zeit befand es sich sehr wohl, es nahm um 800 g an Gewicht zu. Diarrhöe und Erbrechen hörten auf. Gewiß kann man von einem guten Erfolg der Kefirsuppe bei einem tuberkulösen Kinde sprechen, das bei einer anderen Kost nicht gediehen war.

M. M., 5 Monate alter Knabe mit einem Gewicht von 3660 g, war sieben Wochen gestillt und dann künstlich genährt worden, indem er von einer fremden Pflegerin neben Milch auch Grießbrei bekam. Da er bei der Geburt 2800 g wog, hat er binnen 5 Monaten nur 860 g zugenommen. Er war atrophisch und blaß, bot aber sonst keine pathologischen Erscheinungen dar.

Wir leiteten die Ernährung mit Kefirsuppe ein, der wir ein rohes Eigelb zusetzten (vier Portionen dieser Suppe, zwei Portionen eines dünnen Grießbreis in Milch). Er befand sich wohl und nahm an Gewicht zu. Er blieb im ganzen 6 Wochen in unserer Beobachtung; in der sechsten Woche bekam er

statt zweier Kefirsuppenportionen Kefir mit Einbrenn. Während dieser Zeit betrug die Gewichtszunahme 780 g. Das Kind hat also in 6 Wochen soviel zugenommen als früher in 5 Monaten.

Es zeigte sich also wiederum der gute Erfolg der vitaminreichen Kefirsuppe bei einer chronischen Ernährungsstörung, die zu allgemeiner Atrophie geführt hatte.

Es zeigte sich also bei Ernährungsstörungen, daß die Kefirsuppe

a) einen günstigen Einfluß auf die gastrointestinalen Prozesse in dem Sinne ausübt, daß die Diarrhöen bald aufhören, der Allgemeinzustand der Kinder sich bessert und die Krankheitssymptome verschwinden;

b) daß man bei Verwendung der Kefirsuppe als Basis der Ernährung im Reparationsstadium eine ganz bestimmte Richtung einschlagen und allmählich Kohlehydrate und Fette in entsprechender Menge zusetzen kann, da diese bei der Kefirbasis der Ernährung gut vertragen werden;

c) daß man bei Verwendung der Kefirsuppe Kinder mit gestörter Ernährung zur normalen Ernährung überführen kann;

d) daß bei Verwendung rohen Kefirs der hohe Vitaminwert desselben zur Geltung kommt;

e) daß der Speisezettel des Kindes um mehrere neue Zubereitungen bereichert ist, wodurch derselbe eine Mannigfaltigkeit erlangt, deren Bedeutung für die Diätetik des Kindes in meiner Klinik stets hervorgehoben wird.

Ich habe nur einige typische Fälle angeführt, von denen jeder einzelne eine größere Gruppe analoger Fälle vorstellt. Außer den in meiner Klinik und Abteilung für ältere Kinder beobachteten Fällen beobachtete ich auch in der ambulanten Praxis — sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen — eine Reihe von Fällen, bei denen gastrointestinale Störungen, die sich durch fäulnisartige Stühle, Diarrhöen und kolikartige Schmerzen äußerten, sich nach dem Genuß des Kefirs besserten. So z. B. führe ich schon in meiner vorläufigen Mitteilung einen Fall an, in welchem ein junger Mann in einem jeden Anfall von Darmkolik, mag derselbe aus welchem Diätfehler immer entstanden sein, den Kefir als ein bewährtes Mittel anwendet; sodann einen Fall von konservativer Behandlung bei einer vom Chirurgen richtig diagnostizierten Appendizitis, und schließlich — neben anderen — einen Fall von Kolik mit profusen blutigen Diarrhöen und hartnäckigem, schmerzhaften Stuhl-

drang, bei dem frische Milch stets eine Verschlimmerung herbeiführte, während Kefir nicht nur gut vertragen wurde, sondern auch die Diarrhöen und den Tenesmus milderte.

Die ausgezeichneten Resultate bei einer langen Reihe beachtenswerter und lehrreicher Fälle führten uns zu dem Schluß, daß der *Kefir* eine segensreiche und verläßliche Wirkung besitzt, so daß dieser und die aus ihm zubereiteten Präparate, insbesondere die *vitaminreiche Kefirsuppe,* die übliche normale und diätetische Ernährung des Kindes in der von mir geleiteten Klinik wurden.

Durch die angeführten Beobachtungen und deren Analyse wurde bestätigt, was ich in der anfangs zitierten vorläufigen Mitteilung behauptet habe.

IV.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Berlin, Charité.)

Bewegungen des Magendarmkanals im Säuglingsalter.

1. Der Magen.

Von

ALBRECHT PEIPER und HEIMO ISBERT.

(Mit 5 Kurven.)

Die Magenbewegungen des Menschen lassen sich auf verschiedenen Wegen untersuchen. Bedient man sich dazu, wie es bisher meistens geschehen ist, des Röntgenverfahrens, so ergibt sich zwar leicht ein Bild des Magens in dem Augenblick der Aufnahme; der eigentliche Bewegungsablauf ist aber nur bei Durchleuchtung oder mit Hilfe kinematographischer Aufnahmen zu verfolgen, wobei sich langsame Bewegungen überhaupt dem Nachweis entziehen. Es ist deshalb zu begrüßen, daß *Carlson* ein anderes Verfahren angegeben hat, das es gestattet, die Magenbewegungen fortlaufend zu beobachten, und das schon im Säuglingsalter anwendbar ist. *Carlson* führte nämlich luftgefüllte Gummiblasen, die an Sonden befestigt waren, in den Magen ein und verband sie mit einer Schreibkapsel, die die Druckschwankungen auf ein Kymographion übertrug. In dieser Weise wurden die Magenbewegungen des Erwachsenen von *Carlson* und seinen Mitarbeitern, und in Deutschland (mit einem ähnlichen Verfahren) von *Weitz* und *Vollers* erforscht.

In Amerika wurden auch schon entsprechende Versuche an Säuglingen ausgeführt (*Carlson, Taylor*). Nach *Ginsburg, Tumpowsky* und *Carlson* zeigt der Säuglingsmagen eine Stunde nach der Nahrungsaufnahme schwache Tonusschwankungen. Wenn der Inhalt weiterbefördert wird, so wachsen diese allmählich an Häufigkeit und Stärke, bis sie sich nach 2½ bis 3 Stunden in kräftige „Hungerkontraktionen" umgewandelt haben, die auf Nahrungszufuhr wieder verschwinden. Diese kräftigen Kontraktionen, die in gleicher Weise beim Erwachsenen beobachtet werden, sollen das Hungergefühl hervorrufen.

Es besteht bis heute keine Klarheit darüber, ob sie als Peristaltik oder als Tonusschwankung aufzufassen sind. Erst vor kurzem haben *Weitz-Vollers* und *Tetelbaum* entgegengesetzte Ansichten vertreten.

Wir haben nun das Verhalten des Säuglingsmagens und seine Reaktion auf die Eingabe von Nahrung, Wasser und Luft untersucht. Dabei richteten wir uns in unserer Versuchsanordnung im großen und ganzen nach den Angaben *Carlsons*. Den Kindern wurden durch Mund und Nase oder nur durch den Mund zwei Sonden von $2\frac{2}{3}$—3 mm Durchmesser aus Gummi oder halbstarrem Seidengespinst eingeführt. Die eine Sonde diente zum Füllen des Magens; die andere war an ihrem im Magen liegenden Ende mit einer Blase aus Kondomgummi (Fingerling) von etwa 3 ccm Rauminhalt versehen, um die Druckschwankungen aufzunehmen. Das obere Ende dieser Sonde stand in Verbindung mit einer *Marey*schen Schreibkapsel, die auf einem Kymographion schrieb. Von einem Seitenwege aus konnte man das ganze Gerät beliebig stark mit Luft füllen.

Weitz und *Vollers* haben zur Übertragung der Magenbewegungen das ganze Gerät mit *Wasser* gefüllt. Sie wollten so erreichen, daß der Rauminhalt der aufnehmenden Gummiblase sich bei Schwankungen des Magendruckes möglichst wenig änderte, damit die Tonusschwankungen gut geschrieben würden. Sie mußten dabei allerdings den Nachteil mit in Kauf nehmen, daß das Gerät sehr unempfindlich war und peristaltische Wellen überhaupt nicht schrieb. Wir haben die Luftfüllung, also das empfindlichere und kleinere Gerät, vorgezogen und werden in der Arbeit zeigen, daß sich auch damit die Tonusschwankungen einwandfrei schreiben lassen.

Daß die Säuglinge durch unsere Versuche geschädigt würden, haben wir niemals gesehen.

Da das Bild der Magenbewegungen durch Unruhe des Kindes verändert wird, müssen die Säuglinge die ganze Zeit über völlig ruhig liegen; die amerikanischen Forscher geben an, daß sie ihre Kurven bei ganz ruhigen oder schlafenden Säuglingen gewonnen haben. Wir haben *nie* gesehen, daß sich die Kinder mit den Sonden wirklich längere Zeit ganz bewegungslos verhalten hätten. Freilich gelang es auch uns manchmal, schlafende, völlig ruhige Säuglinge zu untersuchen; doch ließen sich auf diesem Wege niemals größere Versuchsreihen gewinnen, da die Kinder, denen die Sonden eingeführt waren, selbst im Schlaf von Zeit zu Zeit unruhig wurden. Um die völlige Be-

wegungslosigkeit ständig zu überwachen, gebrauchten wir eine Vorsichtsmaßregel, die von den amerikanischen Untersuchern nicht angewandt wurde: Wir schrieben nämlich gleichzeitig die Atembewegungen der vorderen Bauchwand mit Hilfe einer zweiten Aufnahme- und einer zweiten Schreibkapsel. Wird das Kind unruhig, so zeigen beide Kurven gleichzeitig plötzliche starke Ausschläge, während sich bei reinen Magenbewegungen die Atemkurve nur unwesentlich oder gar nicht ändert. Die einfache Beobachtung des Kindes bestätigte dies immer wieder. Daher dürfen Magen- und Atembewegungen nur nach den Stellen der Kurven beurteilt werden, an denen das Kind völlig ruhig war.

Um die Kinder während einer längeren Versuchsdauer wirklich ganz bewegungslos zu machen, sahen wir uns gezwungen, ihnen in den meisten Fällen vorher Chloralhydrat zu geben. Dabei erhebt sich natürlich die Frage, ob nicht dadurch die Magenbewegungen beeinflußt werden können. Um den örtlichen Reiz auf die Magenschleimhaut auszuschalten, wurde das Mittel (½ g) in Schleim aufgelöst und so in den Mastdarm gegeben. Es ist bisher nichts darüber bekannt, ob es, in dieser Weise verabfolgt, die Bewegungen des Magendarmkanals beeinflußt. Aus unseren Versuchen geht jedenfalls mit Sicherheit hervor, daß die Magenbewegungen dadurch nicht unterdrückt werden. Wie wir ausdrücklich hervorheben, hatten außerdem unsere Versuche, die zum Vergleich an schlafenden, chloralhydratfreien Säuglingen angestellt wurden, die gleichen Ergebnisse; sie waren nur aus den angeführten Gründen nicht *ununterbrochen* über eine längere Zeitdauer auszudehnen.

Mit der Frage, ob etwa die im Magen befindlichen Gummiblasen die Bewegungen beeinflussen könnten, hat sich schon *Carlson* befaßt. Er verneint sie, weil die Blasen auch bewegungsfreie Zeiträume aufzeichnen, ferner weil er bei Menschen mit Magenfistel auch ohne Gummiblase die gleichen Bewegungen beobachten konnte, wobei die Kontraktionen genau so häufig auftraten und von dem gleichen Gefühl begleitet wurden wie bei Anwesenheit der Blase im Magen. Dasselbe zeigte sich bei Meerschweinchen, bei denen man die Magenbewegungen mit und ohne Gummiblase unmittelbar durch die Bauchhaut erkennen kann: hier fand sich ebenfalls kein Unterschied in Häufigkeit und Stärke der Kontraktionen. Wir selbst haben beim Pylorospasmus die Magenbewegungen von außen durch die Bauchdecken hindurch geschrieben und fanden sie unabhängig

davon, ob sich gleichzeitig eine Gummiblase im Magen befand oder nicht. Um den Reiz auszuschalten, der vielleicht während des Einführens der Blase entsteht, haben wir mit unseren Versuchen meistens erst begonnen, wenn die Blase etwa eine halbe Stunde im Magen gelegen hatte. Bei den hier beschriebenen Versuchen war das untere Ende der Sonde mit der Blase etwa 22—25 cm von den Lippen entfernt. Dabei lag die Gummiblase, wie die Röntgenbilder ergaben, im Fundus des Magens.

Hat man in der beschriebenen Weise eine Gummiblase in den Magen eingeführt und mit der Schreibvorrichtung verbunden, so ergeben sich außer der immer vorhandenen Wiedergabe der Atemzüge zwei verschiedene Kurvenbilder; sie sind deutlich voneinander zu unterscheiden, wenn sie auch gelegentlich aufeinander aufgepflanzt erscheinen. Es handelt sich um Peristaltik und um Tonusschwankungen.

Die *Peristaltik* besteht aus Kontraktionswellen der Magenmuskulatur, die stets in der Richtung auf den Pylorus hin verlaufen und daher niemals an allen Stellen des Magens gleichzeitig vorhanden sind oder die gleiche Stärke haben; im Gegensatz dazu kommen die *Tonusschwankungen* durch gleichzeitige Zusammenziehungen und darauffolgende Ausdehnungen der gesamten Magenwand zustande. Aus dem Kurvenbild allein, das nur mit *einer* Gummiblase geschrieben ist, lassen sich nicht immer zuverlässige Schlüsse auf die auslösenden Vorgänge in der Magenwand ziehen. Man muß deshalb versuchen, gleichzeitig die Bewegungen zweier verschiedener Magenstellen zu schreiben, indem man *zwei* Gummiblasen an verschieden langen Sonden in den Magen einführt. Zeigen die beiden Kurven zeitlich verschiedene Bewegungen, so handelt es sich um peristaltische Wellen, stimmen sie dagegen überein, so liegen Tonusschwankungen vor, vorausgesetzt, daß der Magen nicht die beiden Gummiblasen gegeneinandergepreßt hat, wodurch sich natürlich die Bewegungen der einen auf die andere übertragen könnten. Dieser Fall läßt sich durch das Röntgenbild ausschließen. Außerdem besteht die Möglichkeit, aus der einen Blase plötzlich die Luft entweichen zu lassen; waren die beiden Blasen aneinandergepreßt, so würde sich diese plötzliche Drucksenkung der anderen Blase mitteilen und auf der Kurve sichtbar werden.

Die *peristaltischen Wellen* zeichnen sich als starke, rasch vorübergehende Erhebungen von etwa 10—30 Sekunden Dauer. Die einzelne Welle steigt langsamer an als sie absinkt (vgl.

Kurve 2). Die Peristaltik wird im Gegensatz zu den Tonusschwankungen am besten wiedergegeben, wenn sich das Kymographion ziemlich rasch dreht. Die sogenannten Hungerkontraktionen sind nach unseren Befunden peristaltische Wellen, da sie mit zwei im Magen liegenden Sonden nicht gleichzeitig, sondern nacheinander geschrieben werden. Wiederholt sahen wir, daß die Kinder auf der Höhe der peristaltischen Welle trotz des Chloralhydratschlafes tief aufseufzten und vorübergehend unruhig wurden. Wir hatten den Eindruck, als ob die starke Peristaltik unangenehme Empfindungen auslöste. Unsere Beobachtung stimmt mit denen überein, die von anderer Seite beim Erwachsenen gemacht wurden. Ebenso können wir die Angaben von *Carlson* und *Taylor* bestätigen, daß die Peristaltik im allgemeinen am stärksten ist, wenn die Nahrungsaufnahme einige Stunden zurückliegt. Allerdings beobachteten wir auch dann gelegentlich größere Pausen in der Peristaltik.

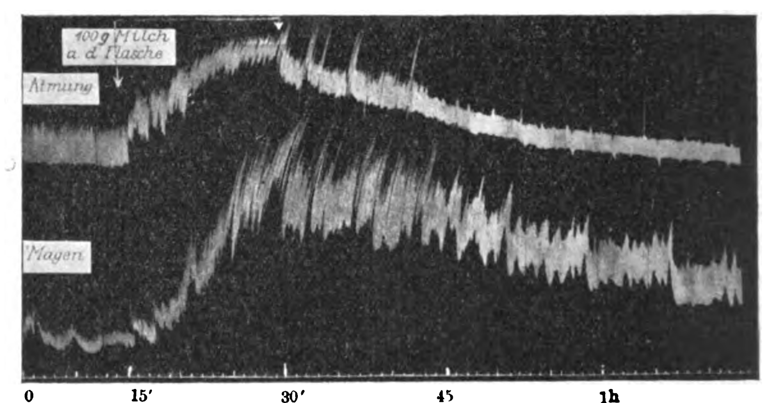
Ist es nun möglich, peristaltische Wellen durch künstliche Reizung des Magens hervorzurufen? Als physiologische Reize kommen in Betracht: das Einführen der Nahrung an sich, und deren physikalische und chemische Beschaffenheit (ihre Zusammensetzung und ihr Wärmegrad).

Wir haben Säuglingen 4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme durch die Sonde 5—12 ccm Nahrung in den Magen eingeführt. Die Einspritzung erfolgte mit verschiedenen Geschwindigkeiten. In den meisten Fällen war danach keine deutliche Peristaltik zu beobachten. Lediglich während des Spritzens stieg die Magenkurve etwas an und sank danach in annähernd der gleichen Zeit wieder ab. Dasselbe Bild zeigte sich, wenn wir Luft, körperwarmes Wasser oder physiologische Kochsalzlösung anwandten.

Die Atemkurve (vgl. Kurve 2 u. 3) stieg immer nach Eingabe weniger Kubikzentimeter Flüssigkeit oder Luft an, ohne später wieder abzusinken. Saugte man jedoch den Mageninhalt wieder heraus, so senkte sich die Kurve. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei nicht um einen mechanischen Vorgang, dafür wären die eingespritzten Mengen wohl zu gering, sondern um einen Reflex; denn *Kelling* und *Bruns* haben im Tierversuch gefunden, daß bei Füllung des Magens die Bauchmuskeln reflektorisch erschlaffen. Der Entspannungsreflex nimmt seinen Ursprung von der Magenwand und verläuft über den Nervus splanchnicus in das Rückenmark (*Bruns*).

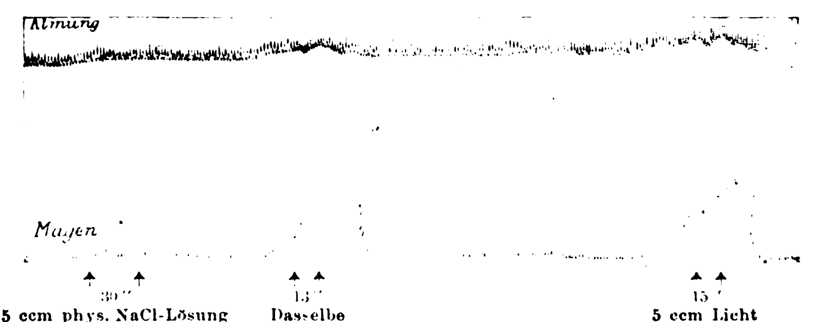
Trinkt das Kind während des Versuches seine ganze Mahl-

zeit aus der Flasche (Kurve 1), so sieht man während der ganzen Dauer des Trinkens einen erheblichen Anstieg der Atmungs- und Magenkurve, die beide danach allmählich wieder absinken. Die wiedergegebene Kurve zeigt außerdem Peristaltik und Tonusschwankungen.



Kurve 1. Verhalten der Atemkurve, geschrieben an der vorderen Bauchwand, und der Magenkurve vor, während und nach der Mahlzeit.

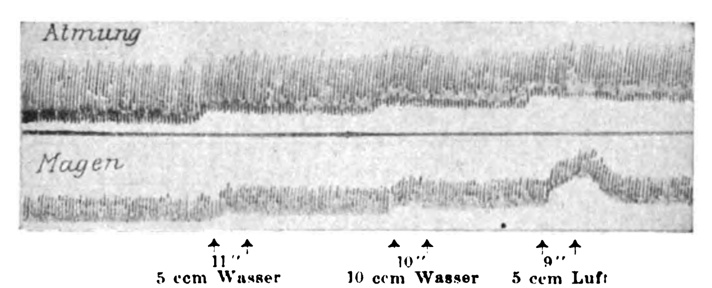
Der Versuch, durch Kältereize Magenbewegungen auszulösen, scheiterte daran, daß die Kinder dabei so unruhig wurden, daß sie nicht zu untersuchen waren.



Kurve 2. Pylorospasmus. Auftreten von Peristaltik nach raschem Eingießen von physiologischer Kochsalzlösung und Luft in den Magen.

Die Magenperistaltik des Pylorospastikers ist bekanntlich so sehr gesteigert, daß sie von außen sichtbar wird. Dementsprechend zeigt die mit der Gummiblase geschriebene Kurve besonders starke Kontraktionen (*Carlson* und *Ginsburg*, *Taylor*). Die Peristaltik ist leicht hervorzurufen, wenn man den Magen von der vorderen Bauchwand aus mechanisch reizt. Dasselbe zeigte sich, wenn der Magen durch die Sonde gefüllt wurde. Bei einem Kinde mit Pylorospasmus ließ sich durch Ein-

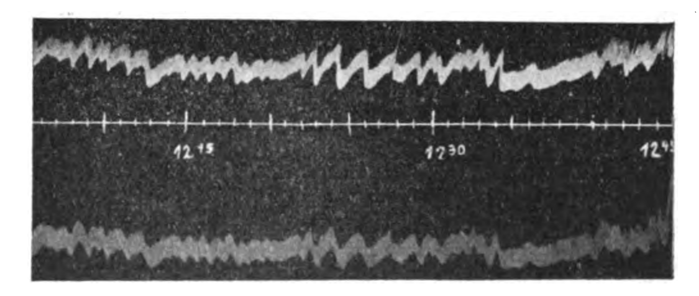
flößen von 5 ccm Nahrung, Wasser oder Luft in den Magen fast jedesmal eine hohe peristaltische Welle auslösen, vorausgesetzt, daß nicht zu langsam eingespritzt wurde (Kurve 2). Dauerte dieser Vorgang länger als 20 Sekunden, so war der Erfolg unsicher. Die Übererregbarkeit der Magenwand war nicht



Kurve 3. Pylorospasmus 12 Tage nach der Operation. Keine Peristaltik auf Füllungsreiz. Ansteigen der Atemkurve (geschrieben an der vorderen Bauchwand) besonders deutlich.

mehr vorhanden, als das Kind 12 Tage nach der *Weber-Rammstedt*schen Operation in der gleichen Weise untersucht wurde (Kurve 3).

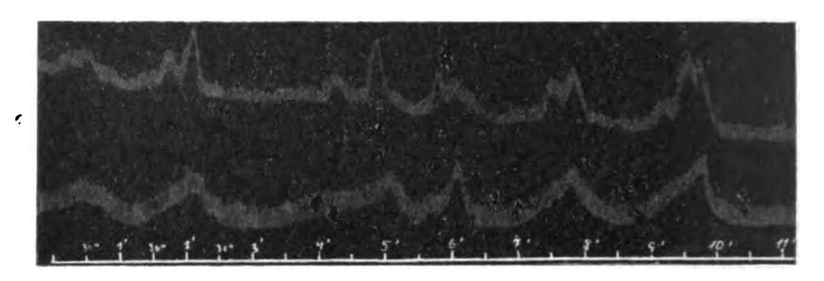
Die *Tonusschwankungen* (Kurve 4) dauern ein bis mehrere Minuten. Sie zeichnen sich daher am besten ab, wenn das Kymo-



Kurve 4. Tonusschwankungen im Magen, geschrieben mit 2 Gummiblasen. Sondenlänge der oberen Kurve 23,5 cm, der unteren 27 cm. Nach dem Röntgenbilde berührten sich beide Gummiblasen nicht.

graphion sich ganz langsam dreht. Sie verursachen wesentlich kleinere Wellen, die ziemlich gleichmäßig auf- und absteigen; ein regelmäßiger Rhythmus ließ sich aber nicht feststellen. Sie sind, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, fast ständig vorhanden. Nur selten kam es vor, daß die Magenkurve überhaupt keine Tonusschwankungen erkennen ließ. Die größte derartige von uns beobachtete Ruhepause betrug etwa 12 Minuten. Im allgemeinen jedoch folgt eine Tonusschwankung dicht auf die andere. Es kommt vor, daß peristaltische Wellen und Tonus-

schwankungen gleichzeitig auftreten. Dieser Fall ist zu erkennen, wenn man die Bewegungen gleichzeitig mit zwei sich nicht berührenden Magenblasen schreibt, wie es auf Kurve 5 geschehen ist.



Kurve 5. Peristaltik und Tonusschwankungen.
Obere Kurve: Sondenlänge 23 cm. Untere Kurve: Sondenlänge 25 cm.

Zusammenfassung.

Die aktiven Bewegungen des Säuglingsmagens bestehen aus peristaltischen Wellen und aus Tonusschwankungen der gesamten Magenmuskulatur.

Die peristaltische Welle dauert 10—30 Sekunden; ihr Kurvenbild zeigt eine steile Erhebung und ein noch steileres Abfallen.

Die tonischen Schwankungen des gesamten Mageninnendrucks dauern eine bis mehrere Minuten; ihre Kurven sind flacher als die der peristaltischen Wellen und steigen ziemlich gleichmäßig an und ab.

Bei Pylorospasmus treten auf Füllungsreiz — selbst mit geringen Mengen — hohe peristaltische Wellen auf, die beim gesunden Kinde auf diese Weise nicht auszulösen sind; nach der Operation klingt die Übererregbarkeit der Magenwand ab.

Die *Kurven* sind von links nach rechts zu lesen. Die Schreibgeschwindigkeit ist sehr verschieden (s. Zeitschreibung). Daraus erklärt sich das verschiedene Bild der stets mitgezeichneten Atemzüge. Bei schnellem Schreiben ist jeder einzelne zu erkennen, bei langsamerem (Kurve 1 und 4) verbreitern sie die Kurve.

Literaturverzeichnis.

Bruns, O., Reflektorische Bauchmuskelerschlaffung bei Füllung des Magen-Darmkanals. M. med. Wschr. 1920. 654. — *Derselbe,* Eine neue Methode zur Feststellung der Tonusfunktion des Magens. Arch. f. klin. Med. 131. 1920. 70. — *Carlson, A. J.* und *Ginsburg, H.*, Tonus- und Hungerkontraktionen des Neugeborenen-Magens. Amer. Journ. of physiol. 38. 1915. 29. — *Dieselben,* Tonus und Kontraktionen des leeren Säuglingsmagens bei Pyloro-

spasmus und chron. Erbrechen. Amer. Journ. of physiol. 39. 1916. 310. — *Ginsburg, H., Tumpowsky* und *Carlson, A. J.,* Der Beginn des Hungers bei Säuglingen nach dem Füttern. Journ. of amer. med. assoc. 64. 1915. I. 1822. — *Kelling, G.,* Die Spannungszustände der Bauch-, Magen- und Darmwand. Ztschr. f. Biol. 44. 1903. 161. — *Taylor, R.,* Hunger beim Kinde. Amer. Journ. of dis. of children. 14. 1917. 233. — *Tetelbaum, A. G.,* Studien über die motorische Funktion des Magens. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 52. 1926. 377. — *Weitz, W.* und *Vollers, W.,* Studien über die Magenbewegungen. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 47. 1925. 42. — *Dieselben,* Über Änderungen des Magentonus bei Temperaturänderung im Mageninnern und bei Einwirkung niedriger Außentemperatur. Ztschr. f. klin. Med. 102. 1925. 141. — *Dieselben,* Über rhythmische Kontraktionen der glatten Muskulatur. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 52. 1926. 723. — *Dieselben,* Über die Beeinflussung der Bewegungen des Magens und Darms durch Opium. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 54. 1927. 161. — *Dieselben,* Über die Beeinflussung der Bewegungen des Magens und Darms durch Adrenalin. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 55. 1927. 45.

V.

(Aus der Universitätskinderklinik Tübingen
[Vorstand: Professor Dr. *W. Birk*].)

I. Untersuchungen über den Stoffwechsel des Kindes bei parenteraler Proteinkörperzufuhr.

II. Untersuchungen über Reizkörpereinspritzungen (Aolan, Novoprotin, arteigenes Blut, Ringerlösung).

Von

Privatdozent Dr. OTTO BECK.

Die Versuche, über die ich in der ersten Mitteilung berichtet habe, betrafen gesunde, künstlich ernährte Säuglinge, die zunächst im Impffieber untersucht und die dann, nach einer genügend langen Zwischenpause, innerhalb der die Restitutio ad integrum eingetreten, der Stoffwechsel also zur Norm zurückgekehrt war, bei parenteraler Zufuhr von Proteinkörpern (Aolan) in den Versuch genommen wurden. Sie dienten der Feststellung, ob eine Übereinstimmung zwischen den Veränderungen des Stoffwechsels im infektiösen Fieber einerseits und denen nach Proteinkörperzufuhr anderseits besteht. Bezüglich der Ergebnisse verweise ich auf die erste Mitteilung im Jahrbuch für Kinderheilkunde Bd. 117, S. 140.

Dabei ergaben sich noch verschiedene andere Fragen, zu denen ich in dieser Mitteilung Stellung nehmen möchte. Zunächst die Frage:

Wie verlaufen die Proteinkörpereinspritzungen bei Säuglingen, wenn sie nicht vorher geimpft werden?

Weiter war zu untersuchen, wie sich die andern Reizkörper, z. B. Novoprotin, das ein pflanzliches Eiweißpräparat sein soll, verhalten, und wie sich Einspritzungen von artgleichem Blut und von Ringerlösung auf den Stoffwechsel auswirken.

Endlich schien es mir auch notwendig zu sein, *kranke* Kinder in den Bereich meiner Studien zu ziehen, nachdem ich bisher nur gesunde Säuglinge untersucht hatte.

Ich bin diesen Fragen in 8 Versuchen nachgegangen, die ich nunmehr folgen lasse.

Versuch IV[1]. *(Sch.) Aolan.*

Normal und rechtzeitig in der Frauenklinik geboren. 4 Wochen mit Frauenmilch ernährt, dann abgesetzt auf 5mal Halb-Milch, Halb-Schleim mit 5% Nährzucker. Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme vor dem Versuch 17 g.

Im Alter von 6½ Wochen wird der Junge in den Versuch genommen. Dauer des Versuchs 28 Tage. Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme während des Versuchs 33 g. Während des Versuchs erhält der Junge im ganzen zehn Spritzen Aolan zu je 5 ccm. Die Spritzen werden gut vertragen.

Dieser Versuch schließt sich in allen Einzelheiten den Versuchen der ersten Gruppe an (1. Mitteilung); so wurden insbesondere auch die Stickstoffretention und die Aminosäuren bestimmt, was in den folgenden Versuchen nicht der Fall war.

Nur machte dieses Kind vor der Proteinkörperbehandlung kein infektiöses Fieber durch, sondern wurde aus voller körperlicher Gesundheit heraus behandelt. Nach 3tägiger Vorperiode erhielt es 5 ccm Aolan.

Bezüglich der **Ergebnisse** verweise ich auf die Tabellen und auf Abb. 1.

Versuch IV (Sch.). I. Teil.

Tag	Nahrungsmenge	Harnmenge	Stühle	Tag	Nahrungsmenge	Harnmenge	Stühle
1.	606	416	4	8.	602	398	3
2.	623	376	3	9.	610	380	3
3.	609	358	3	10.	597	338	5
4.	617	416	4	11.	612	300	3
5.	617	468	4	12.	610	400	4
6.	613	330	3	13.	609	400	3
7.	617	476	3	14.	622	380	4

Versuch IV (Sch.). I. Teil. *Stickstoffwechsel.*

Tag	N-Nahrung	N-Harn	N-Kot	N-Harn + -Kot	Retention mg	Prozent	Temp.
1.	1764,2	569,2	265,1	834,3	929,9	52,0	36,8
2.	1815,5	532,2	242.1	774,3	1041.2	57.0	37,1
3.	1773,4	624 9	242,0	866,9	906.4	52,0	37,1
4.	1796,7	862.4	344,1	1206,5	590.2	32,8	40,0
5.	1798.2	953,9	337,4	1291,3	906,9	33.8	38,2
6.	1790,9	506,8	319,8	826,6	964,3	53,8	37,5
7.	1796,7	951,5	214.6	1166,1	630,6	35,1	37,2
8.	1753.0	703.2	301,6	1004,8	748,2	42.6	38,0
9.	1794,9	779,5	278,3	1057,8	737.1	41.0	37,6
10.	1746,4	725,1	325,2	1048,3	698,1	39,2	37,5
11.	1799,0	742,0	176,5	918,5	880,5	48,9	38.0
12.	1794,9	722,0	335,1	1057,5	737,4	41,1	37,2
13.	1790,5	789.6	213,9	1003,5	787.0	43.9	39,0
14.	1814 0	882,2	247,8	1059,8	754.2	41,5	38,3

[1]) Die Versuche I—III sind in der 1. Mitteilung enthalten.

Versuch IV (Sch.). I. Teil.

Tag	NH_3-N mg	Prozent	Säure-überschuß	P_H	Aminos.-N. mg	Prozent
1.	43,1	7,5	8,0	7,4	77,6	13,6
2.	40,3	7,5	9,0	7,4	68,5	12,8
3.	50,77	8,1	8,5	7,4	93,8	15,0
4.	60,3	7,0	10,0	7,3	103,5	12,0
5.	65,4	6,8	11,0	7,35	163,7	17,1
6.	25,9	5,1	9,0	7,35	100,2	19,7
7.	61,2	6,4	8,5	7,3	888,0	9,2
8.	58,6	8,3	10,5	7,3	121,4	17,3
9.	52,7	6,7	19,5	7,3	97,5	12,5
10.	48,9	6,7	10,5	7,3	82,9	11,4
11.	56,0	7,5	12,0	7,3	94,5	12,7
12.	43,0	5,9	10,5	7,3	133,4	18,4
13.	63,0	7,9	12,0	7,35	96,6	12,2
14.	81,2	10,0	12,0	7,35	105,8	12,0

Versuch IV (Sch.). II. Teil.

Tag	Nahrungsmenge	Harnmenge	Stühle	Tag	Nahrungsmenge	Harnmenge	Stühle
1.	788,5	270	4	8.	803,5	482	2
2.	800,2	420	4	9.	808	570	2
3.	796,5	400	3	10.	806	496	4
4.	808,5	480	3	11.	782	350	3
5.	802,5	530	3	12.	709	370	3
6.	800	492	3	13.	697	390	5
7.	805	618	3	14.	576	340	4

Versuch IV (Sch.). II. Teil. *Stickstoffwechsel.*

Tag	N-Nahrung	N-Harn	N-Kot	N-Harn + -Kot	Retention mg	Prozent	Temp.
1.	2958,4	1079,1	598,0	1677,0	1331,0	45,0	36,8
2.	3009,0	920,1	732,0	1652,0	1357,0	45,1	37,3
3.	2988,3	1275,8	502,0	1778,0	1210,3	40,5	36,8
4.	3033,5	1428,0	361,5	1789,0	1244,0	41,0	37,4
5.	3011,0	1292,2	450,2	1742,4	1268,6	42,1	38,6
6.	3001,6	1569,5	318,4	1887,9	1113,7	37,0	36,5
7.	3020,4	1694,9	350,2	2045,1	975,3	32,0	37,3
8.	3014,7	1269,0	236,3	1505,3	1509,4	50,0	38,2
9.	3031,6	1423,0	199,0	1622,0	1409,6	46,0	37,0
10.	3031,0	1559,0	332,8	1891,8	1139,2	37,5	37,6
11.	2934,0	1139,6	308,1	1477,7	1486,3	50,5	37,8
12.	2661,0	1516,2	215,0	1731,2	929,8	34,9	36,4
13.	2618,0	1321,6	261,1	1582,7	1037,3	39,6	38,8

Versuch IV (Sch.). II. Teil.

Tag	NH_3-N mg	Prozent	Säure-überschuß	P_H
1.	95,4	8,8	20,0	6,9
2.	100,0	8,7	20,0	7,0
3.	109,0	8,5	16,0	7,3
4.	123,7	8,6	12,5	7,3
5.	111,4	8,6	12,0	7,3
6.	77,5	4,9	15,0	7,3
7.	91,6	5,4	7,5	7,35
8.	66,3	5,2	12,0	7,3
9.	75,4	5,3	11,0	7,3
10.	53,6	3,8	9,5	7,3
11.	84,5	7,5	14,0	7,2
12.	99,7	6,5	15,5	7,25
13.	111,5	8,4	12,0	7,3
14.	99,7	6,5	12,0	7,3

Ergebnisse von Versuch IV. (I. Teil.)

Temperaturverlauf und Stickstoffwechsel.

Die *erste* Spritze führt zu hohem eintägigem Temperaturanstieg mit 2 tägiger Erhöhung der Stickstoffausscheidung, demgemäß auch verminderter Stickstoffretention. Darnach kehren die Werte zur Norm zurück.

Die *zweite* Spritze hat denselben Erfolg. Sie bewirkt zwar niedrigeres Fieber, aber wieder einen starken Anstieg der Stickstoffausscheidung und ein Herabgehen der Stickstoffretention. Weiter aber sieht man auf der Kurve, daß von hier ab *bleibend* die Stickstoffausscheidung gegenüber der Norm gesteigert und die Stickstoffretention vermindert ist.

Nach der *dritten* Spritze tritt wieder mäßiges Fieber, aber keine deutliche Beeinflussung der Stickstoffausscheidung und der Stickstoffretention ein (die beide höher bzw. niedriger, als normal wäre, bleiben).

Auch die *vierte* Spritze läßt trotz hohen Fiebers eine stärkere Beeinflussung der Stickstoffausscheidung vermissen.

Sehr bemerkenswert ist — worauf ich später noch zurückkommen werde — die mächtige Gewichtszunahme des Kindes während der ersten Einspritzungen, die im Durchschnitt etwa 33 g im Tag beträgt, während der Junge *vor* der Proteinkörperbehandlung nur 17 g an Gewicht im Durchschnitt zunahm.

Nach diesem Versuch wurde 8 Tage Pause gemacht und dann von neuem Aolan gegeben. Die erhöhte Stickstoffausscheidung war inzwischen zurückgegangen; die Stickstoffretention lag etwa noch auf der Höhe wie am Ende des vorigen Versuchs (s. Abb. 2).

Am 4. Tag erhält der Junge seine *erste* Spritze Aolan. Die Reaktion ist jetzt wesentlich geringer als bei der ersten Spritze des ersten Versuchs. Die Temperatur bleibt niedrig, die Stickstoffausscheidung zeigt eine mäßige Erhöhung, die Stickstoffretention bleibt im wesentlichen unbeeinflußt. Hingegen wirkt sich die Spritze noch in den nächsten Tagen aus, teils in einer am Tag darauf einsetzenden immerhin erheblichen Temperatursteigerung, teils in weiterer Erhöhung der Stickstoffausscheidung und nunmehr deutlichem Rückgang der Stickstoffretention.

Die *zweite* Spritze verstärkt diese Erscheinungen, ist aber bereits am nächsten Tag von einer *gegensätzlichen* Wirkung gefolgt, nämlich von einem Sinken der Stickstoffausscheidung und einem Anstieg der N-Retention.

Drei weitere täglich aufeinanderfolgende Spritzen führen wohl zu Temperaturausschlägen und zu gewissen Schwankungen im Stickstoffwechsel, eine letzte Spritze sogar noch zu hohem Fieberanstieg, aber eine tiefere Beeinflussung des Stickstoffwechsels bleibt aus. *Es ist, als habe sich in dieser Hinsicht der Reiz des Reizkörpers erschöpft.*

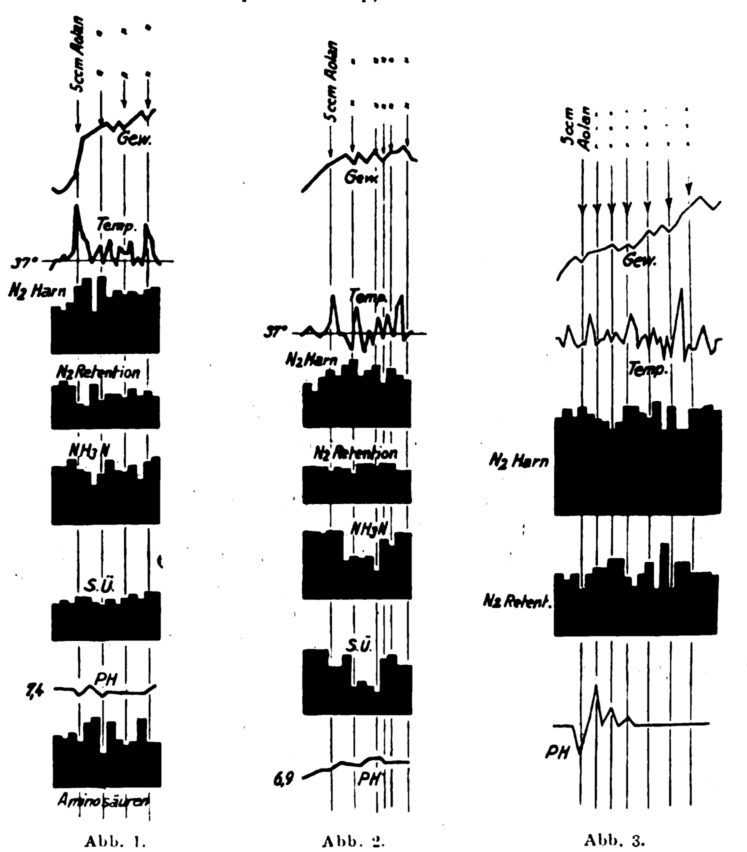


Abb. 1. Abb. 2. Abb. 3.

Ammoniakkoeffizient.

Im 1. Teil des Versuchs ist die Wirkung der ersten Spritze unverkennbar und besteht in einem mehrtägigen Absinken des Ammoniakkoeffizienten. Die *zweite* Spritze hat insofern eine gegensätzliche Wirkung, als sie am folgenden Tag zu einem Anstieg desselben führt. Im gleichen Sinne — nämlich immer mit einem Anstieg des Ammoniakkoeffizienten — wirken auch die nächsten Spritzen, *nur werden die Ausschläge immer kleiner.*

Im 2. Teil des Versuchs ist die Gesamtwirkung die gleiche. Im Anschluß an die ersten Spritzen tritt ein 5 tägiger starker Tiefstand des Ammoniakkoeffizienten, dann Rückkehr zur Norm und Unbeeinflußtbleiben durch weitere Einspritzungen, auf.

Der *Säureüberschuß* zeigt (im 1. Teil des Versuches) schwer deutbare Veränderungen.

Unverkennbar ist zwar ein Anstieg nach der ersten Spritze. Auch gewisse Schwankungen nach den weiteren Spritzen sind da, aber sie scheinen mir doch nicht unbedingt auf diese zu beziehen zu sein, sondern könnten auch zufällige Veränderungen darstellen.

Die *Wasserstoffionenkonzentration* zeigt ebenfalls eine ungewöhnlich geringe Beeinflussung.

Viel deutlicher ist die Beeinflussung des *Säureüberschusses* im *2. Teil des Versuchs.* Man hat hier fast das Abbild des Ammoniakkoeffizienten vor sich, nämlich eine starke Herabsetzung auf die ersten Spritzen, dann spontane Rückkehr zur Norm und Wirkungslosbleiben der letzten Spritzen.

Bei der Wasserstoffionenkonzentration ist auch hier die Wirkung im Vergleich mit den Reaktionen in den andern Versuchen auffallend gering.

Versuch V (Ang.)

Normal und rechtzeitig in der Frauenklinik geboren. Im Alter von 4 Wochen ins Säuglingsheim aufgenommen. 4 Wochen gestillt, dann abgesetzt auf Halb-Milch, Halb-Schleim mit 5% Zucker, dabei sehr gut gediehen.

Im Alter von 4½ Monaten wird der Junge in den Versuch genommen. Gewicht bei Versuchsbeginn 6660 g. Gewicht bei Versuchsende 7120 g. Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme während des 22 tägigen Versuchs 21 g.

Erhält während des Versuchs im ganzen sieben Spritzen Aolan in die Muskulatur eingespritzt. Sämtliche Spritzen werden gut vertragen. Die Temperatur erfährt 3 mal eine ganz geringe Erhöhung, nach der sechsten Spritze tritt Fieber bis 38,8° auf, die übrigen Spritzen lassen die Temperatur unbeeinflußt. Nahrung während des Versuchs: 5 mal 200 g einer Mischung von 650 g Milch und 350 g Schleim mit 5% Rohrzucker.

Nahrungsaufnahme während des Versuchs gut.

Dieser Versuch schließt sich ebenfalls eng an den vorhergehenden an. Er wurde hauptsächlich deshalb angestellt, um die Auswirkungen einer größeren Reihe von Aolaneinspritzungen auf den Stoffwechsel des gesunden Säuglings zu studieren.

Als wesentlichstes Ergebnis des letzten Versuchs war zu erkennen, daß — nach anfänglichen stärkeren Veränderungen — die Schwankungen des Stickstoffwechsels und des Säurebasenhaushalts im Laufe der Proteinkörperbehandlung immer geringer wurden und zum Schluß — bei den letzten Spritzen — eine tiefere Beeinflussung vermissen ließen. Es war festzustellen, ob es sich dabei um mehr zufällige oder um gesetzmäßige Befunde handelte.

Der Junge bekam insgesamt 7 Aolaneinspritzungen; bestimmt wurde der Stickstoff in Nahrung, Harn und Kot und die Wasserstoffionenkonzentration des Harns. Bezüglich der Ergebnisse verweise ich auf Abb. 3 (S. 305) und die Tabellen.

Versuch V (Ang.).

Tag	Nahrungsmenge	Harnmenge	Stühle	Tag	Nahrungsmenge	Harnmenge	Stühle
1.	1065	660	2	12.	1056	700	2
2.	1047	663	2	13.	1050	700	1
3.	1047	675	2	14.	1061	700	0
4.	1042	670	2	15.	1053	650	1
5.	1057	700	2	16.	1040	660	0
6.	1061	600	2	17.	1054	700	3
7.	1068	630	2	18.	1064	685	2
8.	1060	700	2	19.	1053	740	1
9.	1066	730	2	20.	1032	630	2
10.	1049	710	1	21.	1054	750	1
11.	961	530	0	22.	1043	700	1

Versuch V (Ang.). *Stickstoffwechsel.*

Tag	N-Nahrung	N-Harn	N-Kot	N-Harn + -Kot	Retention mg	P_H	Prozent
1.	3758	2528	479	3007	751	6,7	20
2.	3694	2705	325	3030	664	6,7	18
3.	3694	2573	383	2956	738	6,7	20
4.	3694	2874	266	3140	554	6,3	15
5.	3729	2646	338	2984	745	6,7	20
6.	3743	2531	389	2920	823	7,2	22
7.	3758	2400	532	2932	826	6,7	22
8.	3741	2369	437	2806	935	6,9	25
9.	3758	2401	428	2829	939	6,7	25
10.	3701	2802	232	3034	667	6,8	18
11.	3391	2850	—	2850	542	6,9	16
12.	3752	2642	360	3002	750	6,7	20
13.	3703	2520	334	2854	851	6,7	23
14.	3753	2898	286	3184	561	6,7	15
15.	3751	2261	365	2626	1125	6,7	30
16.	3669	2823	293	3116	553	6,7	15
17.	3781	2268	606	2874	907	6,7	24
18.	3750	2230	620	2850	900	6,7	24
19.	3710	2711	257	2968	742	6,7	20
20.	3606	2742	201	2943	663	6,7	20
21.	3718	2799	176	2975	733	6,7	20
22.	3694	2610	419	3029	665	6,7	19

Ergebnisse.

Temperatur und Stickstoffwechsel.

Die erste Spritze führt, wie man aus der Abbildung sieht, zu einem geringen Anstieg der Temperatur am folgenden Tag und zu einer leichten Steigerung der Stickstoffausscheidung durch den Harn, also zu einer leichten Verschlechterung der Stickstoffretention.

Die zweite Spritze läßt die Temperatur unbeeinflußt, hat aber eine Verminderung der Stickstoffausscheidung und damit eine Besserung der Stickstoffbilanz am gleichen und an den beiden folgenden Tagen zur Folge.

Auch die dritte Spritze ist ohne besondere Wirkung auf die Temperaturkurve, bewirkt aber eine 2 Tage anhaltende Verminderung der Stickstoffausscheidung bzw. eine Steigerung der Stickstoffretention.

Die vierte Spritze hat wieder eine leichte Steigerung der Temperatur zur Folge, die diesmal von einem deutlichen Anstieg der Stickstoffausscheidung, also von einer Verschlechterung der Stickstoffretention am gleichen und am folgenden Tag begleitet ist.

Die fünfte Spritze führt zu einer deutlichen Senkung der Temperatur am folgenden Tag. Die Stickstoffausscheidung ist am Tage nach der Einspritzung deutlich gesteigert, 2 Tage darauf jedoch merklich vermindert, die Stickstoffretention entsprechend zunächst verschlechtert, tags darauf verbessert.

Die sechste Spritze bewirkt — im Gegensatz zu den vorhergehenden — einen hohen Fieberanstieg am folgenden Tag. Was den Stickstoffwechsel anbetrifft, so zeigt sich, daß die Harnstickstoffwerte zwar am Tag der Einspritzung leicht erhöht, tags darauf dagegen deutlich vermindert sind. Diese Verminderung ist auch noch am 2. Tag nach der Einspritzung festzustellen.

Dem hohen Fieberanstieg geht also eine deutliche Verbesserung der Stickstoffretention parallel, die auch noch nach dem Fieberabfall festzustellen ist.

Die letzte Spritze endlich führt wieder nur zu einer sehr geringen Erhöhung der Temperatur und zu einer mäßigen Steigerung der Stickstoffausscheidung über die Norm.

Man erkennt also, daß die Reizkörpereinspritzungen von ganz unregelmäßigen Ausschlägen der Temperaturkurve — teils nur geringes Fieber, teils Untertemperatur, 1mal hohes Fieber — begleitet sind. Auch ihre Auswirkungen auf den Stickstoffwechsel sind verschiedenartige: Sie bedingen zum Teil ein Plus, zum Teil auch ein Minus der Stickstoffretention. Jedenfalls sieht man, daß auf alle Spritzen hin Reaktionen des Stickstoffwechsels vorhanden sind, daß also in diesem Versuch von einem Erlöschen des Reizes des Reizkörpers — was den Stickstoffwechsel anbetrifft — nicht gesprochen werden kann.

Anders ist es bei der *Wasserstoffkonzentration* des Harns.

Man sieht, wie die erste Spritze einen sehr starken Ausschlag der — vorher gleichmäßig hohen — p_H-Werte des Harns nach der azidotischen Seite hin zur Folge hat. Tags darauf kehren die Werte zur Norm zurück.

Dann erfolgt die zweite Spritze. Wiederum erkennt man einen starken Ausschlag der p_H-Kurve, diesmal aber nicht nach der azidotischen, sondern nach der alkalotischen Seite hin.

Dasselbe ist der Fall nach der dritten und vierten Spritze, d. h. der Stoffwechsel wird wiederum in alkalotischer Richtung umgestimmt. Aber man sieht, daß der Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration bei der dritten Spritze schon wesentlich geringer ist als bei der zweiten. Und bei der vierten Spritze gar findet sich nur eine so geringe Erhöhung, daß sie ebensogut noch



als innerhalb des normalen Schwankungsbereichs liegend angesehen werden kann.

Von da ab erfolgt keinerlei Reaktion der Wasserstoffionenkonzentration auf die Spritzen mehr. Man erkennt, daß die p_H-Kurve einen gleichmäßigen — dem Verhalten in der normalen Vorperiode entsprechenden — Verlauf nimmt.

Wenn ich damit auf die Frage zurückkomme, von der ausgehend ich diesen Versuch angestellt habe, so ist sie folgendermaßen zu beantworten:

Im Stickstoffwechsel finden sich auf alle Spritzen hin gewisse, allerdings nicht immer gleichsinnige Reaktionen. Dagegen im Säurebasenhaushalt zeigt sich, daß die Wirkung der Spritzen im Lauf der Behandlung immer geringer wird und zum Schluß ganz ausbleibt, daß also der Reiz des Reizkörpers allmählich erlischt.

Versuch VI (Gü.). Novoprotin.

Den vorhergehenden zwei Versuchen bei gesunden Säuglingen lasse ich nun einen gleichartigen bei einem kranken — chronisch ernährungsgestörten und atrophischen — folgen.

Vorgeschichte: Normal und rechtzeitig geboren. 14 Tage gestillt, dann abgesetzt auf Büchsenmilch (kondensierte Milch). Bald Durchfall, deshalb abgesetzt auf Kuhmilch mit Haferschleim. Daraufhin bald Verstopfung. Auf Rat der Hebamme wurde der Milch Rahm zugesetzt, daraufhin erneuter Durchfall. Da dieser nicht besser wurde und das Kind keinen Appetit mehr hatte, wurde auf Anraten des Arztes Ramogen gegeben. Daraufhin Durchfall schlimmer, deshalb *Aufnahme in die Klinik.*

Aufnahmebefund: Hochgradig abgemagertes Kind. Fettpolster ganz geschwunden. Bei Frauenmilch und Haferschleim in den ersten Tagen des Klinikaufenthaltes starker Wasseransatz, dann langsame Reparation.

7 Wochen nach der Aufnahme wird der Junge in den Versuch genommen. Noch immer schlechter Allgemein- und Ernährungszustand. Gewichtszunahme bisher 170 g. Bekommt Novoprotin subkutan. Pro dosi 1,0 ccm (Normaldosis).

Gewicht bei Versuchsbeginn 3120 g. Zunahme während des Versuchs 550 g. Die Novoprotinspritzen wurden gut vertragen; Fieber trat nie auf (s. Abb. 4).

Versuch VI (Gü). *Novoprotin.*

Tag	Temperatur	Harnmenge	Tag	Temperatur	Harnmenge
1.	36,8	350	10.	37,0	530
2.	37,3	325	11.	37,6	467
3.	36,9	310	12.	37,2	515
4.	35,8	425	13.	37,0	455
5.	37,0	475	14.	36,4	505
6.	36,9	405	15.	36,2	450
7.	36,8	584	16.	37,1	470
8.	37,8	590	17.	37,2	365
9.	37,0	522			

Versuch VI (Gü.). *Novoprotin.*

Tag	Temperatur	N_2-Harn	NH_3-N mg	Prozent	P_H	Säure-überschuß
1.	36,8	882,0	31,8	3,6	7,6	4,5
2.	37,3	710,0	36,4	5,1	7,3	8,0
3.	36,9	459,2	51,6	11,2	6,8	8,0
4.	35,8	476,0	53,5	11,2	7,2	5,0
5.	37,0	665,0	46,5	7,0	7,3	4,5
6.	36,9	635,1	42,5	6,6	7,4	4,0
7.	36,8	735,0	31,5	4,2	7,4	4,9
8.	37,8	743,4	46,2	6,2	7,1	5,0
9.	37,0	657,7	32,9	5,0	7,1	6,5
10.	37,0	786,5	40,8	5,1	7,2	4,0
11.	37,6	588,0	31,05	5,2	7,3	4,0
12.	37,2	634,5	36,5	5,6	7,2	4,0
13.	37,0	611,5	46,1	7,5	7,2	4,0
14.	36,4	608,0	42,4	6,9	7,3	5,0
15.	36,2	693,0	47,2	6,8	7,35	4,0
16.	37,1	684,3	52,5	7,6	6,8	6,0

Wie erwähnt, handelt es sich um ein krankes bzw. genesendes Kind und nicht, wie bisher, um ein gesundes. Ferner erhielt der Junge *Novoprotin*, einen Reizkörper, dessen Vorzug darin liegen soll, daß er ohne starke Reaktionen vertragen werde. Es trat auch niemals Fieber auf; drei leichte Erhebungen der Temperatur (s. Abbildung 4) hatten sicherlich nichts mit den Einspritzungen zu tun, sondern waren zufällige Ereignisse.

Nach der ersten Spritze sank die Stickstoffausscheidung, und man darf annehmen, daß die Stickstoffretention (die hier nicht besonders bestimmt wurde) sich damit besserte.

Die zweite Spritze blieb ergebnislos.

Die dritte Spritze führte am nächsten Tage zum leichten Abfall der Stickstoffausscheidung.

Die nächsten täglich erfolgenden Einspritzungen ließen die Stickstoffausscheidungen unbeeinflußt.

Vergleicht man diesen Versuch mit den vorhergehenden, so ergibt sich einmal ein Unterschied in der Reaktion der *Temperaturkurve:* bei den vorigen Versuchen (Aolan) erfuhr sie zum Teil starke Steigerungen, hier gar keine Beeinflussung. Ob dies einzig und allein auf den verwendeten Reizkörper zu beziehen ist, wäre möglich. Aber ich erinnere daran, daß in Versuch IIIb (I. Mitteilung) auch bei Aolaneinspritzungen kein Fieber, sondern Temperaturabfälle eintraten. So ist es auch hier möglich, daß nicht der verwendete Reizkörper, sondern die Art des *Kindes* das mangelhafte Reagieren der Körpertemperatur bedingt.

Was die Wirkung auf den *Stickstoffwechsel* anbetrifft, so haben wir hier beim atrophischen Kind bei der ersten Spritze einen *Abfall* und dort (beim gesunden Kind [Versuch IV]) einen *Anstieg* der Stickstoffausscheidung. Wiederum müssen wir es vorläufig dahingestellt sein lassen, ob es die Art des Reizkörpers oder der Zustand des Kindes ist, der den Unterschied bedingt.

Was schließlich die Wirkung *fortgesetzter* Einspritzungen anbetrifft, so sehen wir beim gesunden Kind (Versuch IV), daß

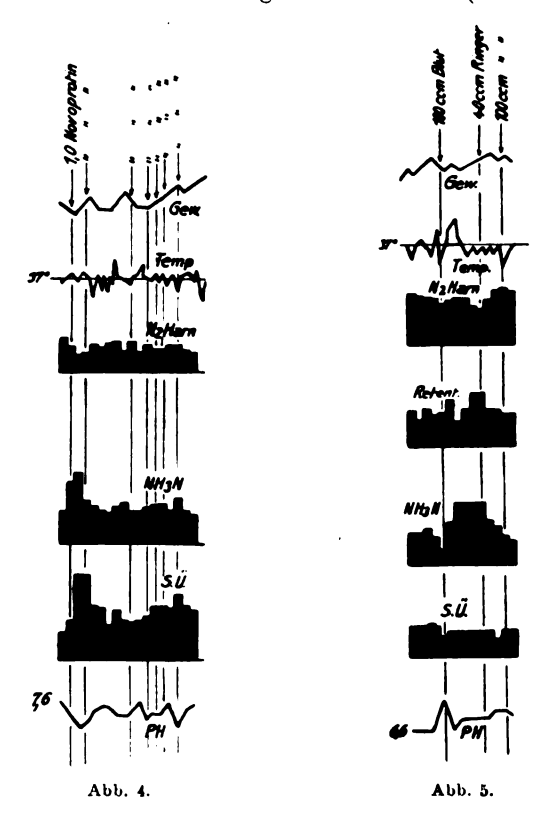


Abb. 4. Abb. 5.

eine tiefere Beeinflussung des Stickstoffwechsels bei der am Ende des Versuchs verabfolgten Spritze ausblieb. Beim kranken Kind können wir das gleiche feststellen: *daß der Reiz des Reizkörpers sich allmählich verlor*. Ähnlich ist es übrigens auch bei der letzten Spritze in Versuch IIIb, I. Mitteilung.

Vergleichen wir nun das Verhalten des *Ammoniakkoeffizienten* bei diesem kranken Kind mit dem beim gesunden Kind, so fällt zunächst die gegensätzliche Reaktion auf die erste Spritze auf:

Bei jenem kommt es zum *Abfall* über mehrere Tage, bei diesem zu enormem Anstieg des Ammoniakkoeffizienten.

Die zweite Spritze ist dort von einem Anstieg des Ammoniakkoeffizienten am folgenden Tag gefolgt; hier drückt sie den gesteigerten Wert herab. Allerdings bleibt der Ammoniakkoeffizient immer noch höher als normal.

Die letzten Spritzen wirken sich dagegen hier wie dort ziemlich übereinstimmend aus, indem sie gegenüber der Anfangsreaktion stark gemildert sind.

Der *Säureüberschuß* gleichwie auch die *Wasserstoffionenkonzentration* läßt auf die erste Spritze eine sehr deutliche Reaktion erkennen. Die zweite Spritze führt zu einer Verminderung des Säureüberschusses am folgenden Tag. Dann bildet sich bei ihm eine durch die nächsten beiden Spritzen wenig beeinflußte Konstante heraus. Die letzten Spritzen haben wiederum gewisse, gegenüber der Anfangsreaktion aber stark gemilderte Ausschläge zur Folge.

Die Kurve der Wasserstoffionenkonzentration weist stärkere Schwankungen im Anschluß an die Einspritzung — und damit eine Übereinstimmung mit dem Ammoniakkoeffizienten — auf.

Versuch VII. (Bre.) Blut- und Ringereinspritzung.

Der nächste Versuch ging von der Fragestellung aus: ist bei Einverleibung von *arteigenem* Eiweiß die Wirkung auf den Stoffwechsel ebenso oder anders als bei Verwendung von *artfremdem* (Aolan) oder gar pflanzlichem Eiweiß (Novoprotin). Ich verwendete dazu das Kind Bre., das im Alter von 2½ Monaten im Impffieber, im Alter von 3½ Monaten bei Proteinkörperverabreichung (Versuch III b, 1. Mitteilung) untersucht war und nun ein Alter von 4¾ Monaten hatte.

Dauer des Versuchs 14 Tage. Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme während des Versuchs 19 g.

Wir gaben ihm zunächst eine *Blutinfusion*. Wir üben diese (bei teils intravenöser — intrasinuöser —, teils intraperitonealer Verabreichung) recht häufig bei schweren Infektionen, Atrophien und außerdem bei Anämien. Wenn man überhaupt von einer Protoplasmaaktivierung sprechen will, so scheint mir diese Bezeichnung nach unseren *klinischen* Erfahrungen hier vor allem am Platze zu sein.

Die *Blutüberpflanzung* erfolgt am 5. Versuchstage. Der Junge erhält 100 ccm gruppengleiches Zitratblut intraperitoneal verabfolgt. Höchste Temperaturerhebung 9 Stunden nach der Infusion mit 38,2°.

Am 10. Versuchstage bekommt der Junge 40 ccm *Ringer*lösung intramuskulär eingespritzt. Sie wird gut vertragen, es stellt sich kein Fieber ein.

Am 13. Versuchstag erhält der Junge eine subkutane Infusion von 100 ccm gruppengleiches Zitratblut intraperitoneal verabfolgt. Höchste im Gegenteil, 4 Stunden nach der Einspritzung sinkt die Temperatur auf 35,8° ab.

Ergebnisse.

1. Die Wirkung der *Bluteinspritzung* ist trotz der großen Menge des eingeführten Blutes verhältnismäßig gering. Es kommt (wie man aus Abb. 5 sieht) erst am nächsten Tage zur Fiebersteigerung, die nach 24 Stunden wieder abgeklungen ist.

Auch im *Stickstoffwechsel* zeigt sich zunächst nur eine geringe Senkung der *Stickstoffausscheidung* mit leichter Steigerung der Retention am folgenden Tag. Die Wirkung ist ähnlich wie bei dem Proteinkörperversuch (IIIb, I. Mitteilung), der bei diesem Kind einen Monat früher gemacht wurde, und der auf die erste Einspritzung von Aolan einen ähnlichen geringen Abfall der Stickstoffausscheidung und den entsprechenden Anstieg der Retention zeigte.

Damit war die Wirkung vorbei. Hier — bei der Bluteinspritzung — sehen wir nun aber, wie sich die Wirkung noch über die nächsten Tage hinzieht (s. Retention des Stickstoffs), d. h. wie zunächst ein Anstieg der Stickstoffretention (am folgenden Tag) erfolgt, wie dieser an den zwei nächsten Tagen wieder durch einen Abfall ausgeglichen wird und wie hierauf wieder eine spontane starke Zunahme erfolgt. *D.h. also: Die Retention von Stickstoff kommt für mehrere Tage aus dem Gleichgewicht.* Man geht wohl nicht fehl, wenn man die langsame Resorption des eingespritzten Blutes aus dem Bauchraum für diese langgezogene Reaktion verantwortlich macht.

Die zwei Kochsalzinfusionen beeinflussen den Stickstoffwechsel (im Vergleich zu der Größe der eingespritzten Dosis) verhältnismäßig wenig. Beide Male im Sinne einer Herabsetzung der Retention und Steigerung der Stickstoffausscheidung im Harn.

Versuch VII. (Bre., III. Periode).

Tag	Nahrungsmenge	Harnmenge	Stühle	Tag	Nahrungsmenge	Harnmenge	Stühle
1.	907	576	1	8.	903,5	500	1
2.	908	630	3	9.	909	470	3
3.	909	500	2	10.	911	460	2
4.	898	498	3	11.	899	535	2
5.	844,5	375	2	12.	876	685	1
6.	910	479	3	13.	908	670	1
7.	911	458	4	14.	909	500	2

Versuch VII (Bre., III. Periode). *Bluteinspritzung.*

Tag	N-Nahrung	N-Harn	N-Kot	N-Kot + -Harn	Retention mg	Prozent
1.	3047	2277	187	2464	583	19
2.	3052	2200	374	2594	458	15
3.	3050	2156	147	2303	746	24
4.	3019	2150	350	2500	519	17
5.	2838	1916	389	2305	532	19
6.	3059	2034	235	2269	790	26
7.	3060	2118	509	2627	433	14
8.	3036	2166	294	2460	576	19
9.	3050	1634	296	2126	923	30
10.	3060	1600	572	2172	877	29
11.	3019	2106	313	2419	599	20
12.	2943	2428	73	3488	588	20
13.	3010	2100	369	2469	541	18
14.	3050	2272	229	2501	549	18

Versuch VII (Bre., III. Periode). *Bluteinspritzung.*

Tag	N-Harn	NH_3-N mg	Prozent	P_H	Säureüberschuß
1.	2277	88,5	3,8	6,6	16,0
2.	2200	87,0	3,8	6,6	16,0
3.	2156	73,5	4,1	6,0	16,0
4.	2150	73,2	3,4	6,6	16,0
5.	1916	40,2	2,1	7,2	14,0
6.	2034	109,3	5,3	6,6	15,0
7.	2118	161,2	7,6	6,8	14,5
8.	2166	170,5	7,7	6,8	15,0
9.	1634	173,5	10,5	6,7	14,0
10.	1600	99,2	6,2	6,8	15,0
11.	2106	130,4	6,1	6,9	15,0
12.	2445	137,2	5,6	6,8	14,0
13.	2100	94,5	4,5	6,6	15,0
14.	2272	87,0	4,2	6,6	15,0

Stärkere Rückwirkungen läßt dagegen der *Ammoniakkoeffizient* erkennen:

Zunächst am Tage der Einspritzung einen starken Abfall, dann einen ausgesprochenen, sich über 5 Tage erstreckenden Hochstand. Es ist möglich, daß er noch länger hochgeblieben wäre, wenn nicht die zweite Spritze (Ringerlösung) erfolgt wäre, die nun gegensätzlich wirkt und den Ammoniakkoeffizienten herabsetzt, eine Wirkung, die durch die dritte Spritze (Kochsalzinfusion) in gleichem Sinne ausgeübt wurde.

Die Beeinflussung des *Säureüberschusses* ist sehr gering.

Die *Wasserstoffionenkonzentration* zeigt dagegen am Tag der Bluteinspritzung einen prompten Anstieg ins Alkalotische, mit Rückkehr zur Norm am folgenden Tage. Die Kochsalzinfusionen bleiben im wesentlichen wirkungslos.

Versuch VIII (Bi.). Einspritzung von arteigenem Serum.

Im Alter von 11 Tagen in die Klinik aufgenommen wegen schwerster Dermatitis exfoliativa *(Ritter)*. Wäre eine Heredität nachzuweisen gewesen, so würde die Diagnose Epidermolysis bullosa gelautet haben. Die Blasenbildung ging wochenlang weiter. Da alle örtliche Behandlung ohne Erfolg blieb, erhielt der Junge, um ihm Immunkörper zuzuführen, zahlreiche größere Dosen mütterlichen Blutserums (20 ccm), im ganzen 20 Einspritzungen innerhalb 14 Wochen.

Es mag nebenbei bemerkt sein, daß es durch diese Art Behandlung nicht nur gelang, das Kind am Leben zu erhalten, sondern auch die Krankheit zur Heilung zu bringen.

Im Alter von 9 Wochen wurde das Kind in den Versuch genommen, und zwar als Gegenstück zu dem Bluttransfusionsversuch bei Kind Bre. (Versuch VII). Der Unterschied lag hauptsächlich darin, daß jenes Kind aus *voller Gesundheit heraus gespritzt wurde*, während dieses durch die vorausgegangenen 14 Serumspritzen *gewissermaßen vorbehandelt war.*

Mit Rücksicht auf den Zustand der Haut wurde der Versuch auf die eine Spritze beschränkt.

Am 2. Versuchstag erhielt das Kind 20 ccm mütterlichen Serums. Die Temperatur betrug am Vortag 37,2—36,8°. Am Tage der Einspritzung und am darauffolgenden Tag betrug die höchste Temperatur 37,4°. Bezüglich der Wirkung auf den Stickstoffwechsel usw. verweise ich auf die folgende Zahlenzusammenstellung (eine graphische Darstellung habe ich für diesen Versuch nicht beigefügt).

Versuch VIII (Bi.). *Blut nach Vorbehandlung.*

Tag	N_2-Harn	NH_3-N mg	Prozent	P_H	Säureüberschuß
1.	645,7	99,4	18,2	7,5	2,5
2.	709,8	122,5	17,5	7,8	1,5
3,	555,5	80,5	14,5	7.9	1,5
4.	521,3	49,9	9,5	7.9	1,0
5.	638,0	79,7	12,5	7,6	2,5

Es geschieht folgendes:

Die *Stickstoffausscheidung* geht erst um ein geringes in die die Höhe, dann fällt sie merklich, und zwar für 2 Tage, ab. (Bei der Ersteinspritzung bei Kind Bre. war es umgekehrt: erst Abfall, dann Rückkehr zur Norm.)

Der *Ammoniakstickstoff* fällt ab und bleibt die nächsten beiden Tage über im weiteren Absinken. (Im Versuch Bre. am ersten Tag ebenfalls Abfall, dann aber für 2 Tage ein sehr hoher Anstieg, also auch ein gegensätzliches Verhalten.)

Der *Säureüberschuß* zeigt eine deutliche 3tägige Verminderung (in Versuch Bre. nur eine sehr mäßige Reaktion, jedoch auch im Sinne der Verminderung).

Die *Wasserstoffionenkonzentration* geht in beiden Versuchen, namentlich aber bei dem vorbehandelten Kind (für drei Tage) ins Alkalotische.

Man geht wohl nicht fehl, wenn man die Unterschiede darauf bezieht, daß es sich in dem einen Fall um ein *erstgespritztes*, im andern um ein *vorbehandeltes* Kind handelte.

Versuch IX (Sti.).

Proteinkörper- und Bluteinspritzungen bei einem Kind mit spasmophiler Diathese.

Im Alter von 1¼ Jahren in die Klinik aufgenommen, weil angeblich seit ½ Jahre Durchfälle bestehen. Nahrung vor der Aufnahme in die Klinik: 3mal Vollmilch mit Larosan, 1mal Suppe mit Ei, 1mal Zwiebackbrei.

Wird in schlechtem Ernährungszustand in die Klinik aufgenommen. Keine nachweisbare Rachitis, aber Anämie vom chlorotischen Typ mit 4,8 Mill. roten Blutkörperchen und 49% Hämoglobin. Nahrung in der Klinik: Anfangs Buttermilch mit 4% Mondamin und 5% Rohrzucker. Dazu Suppe mit Gemüse und Vitamine: Hevitan, Zitronensaft, Eigelb. Dabei gutes Gedeihen. Langsame, aber stets Gewichtszunahmen.

Mit 16 Monaten wird der Junge in den Versuch genommen. Am 7. Versuchstage bekommt er 30 ccm Zitratblut intramuskulär. Am 10. Versuchstage zweite Bluteinspritzung in einer Menge von wiederum 30 ccm. Am 14. Tage erhält er 5 ccm Aolan intramuskulär gespritzt. Bei Beginn des Versuchs *Fazialisphänomen +. K. Oe. Z.: 2,5, später auch Laryngospasmus.*

Dauer des Versuchs 19 Tage. Gewicht bei Beginn des Versuchs 7520 g. Gewicht bei Ende des Versuchs 7620 g. Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme 5 g.

Versuch IX (Sti.). *Proteinkörper- und Bluteinspritzungen bei einem Kind mit spasmophiler Diathese.*

Tag	Harnmenge	Temperatur	Tag	Harnmenge	Temperatur
1.	175	37,5	11.	170	36,6
2.	172	37,5	12.	181	37,7
3.	172	36	13.	194	37,2
4.	184	36	14.	220	38,4
5.	285	36,2	15.	110	39,5
6.	205	37,5	16.	261	38,7
7.	207	37,6	17.	210	37,6
8.	182	36,8	18.	218	36,5
9.	185	37,2	19.	150	36,6
10.	175	37,3			

Versuch IX (Sti.). *Proteinkörper- und Bluteinspritzungen bei einem Kind mit spasmophiler Diathese.*

Tag	N_2-Harn	NH_3-N mg	Prozent	P_H	Säure-überschuß
1.	3600	169,7	4,7	6,9	38
2.	3660	192,0	4,7	6,9	38
3.	3660	175,7	4,8	6,9	40
4.	3452	164,8	4,7	6,9	38,5
5.	3790	148,6	3,9	7,1	32
6.	2870	239,6	8,3	6,7	60
7.	3200	160,0	5,0	7,1	45
8.	3720	178,5	4,8	7,4	25
9.	4092	344,5	8,4	6,8	55
10.	4100	246,0	6,0	6,8	50
11.	2999	357,0	11,9	8,4	0
12.	3664	357,4	10,3	8,2	0
13.	3660	329,4	9,0	6,8	45
14.	4200	378,0	9,0	6,8	50
15.	5250	315,0	6,0	7,8	5
16.	5842	484,0	7,0	6,8	35
17.	4800	355,2	7,4	6,8	45
18.	5098	377,9	7,4	6,8	45
19.	3074	247,8	8,0	6,8	57

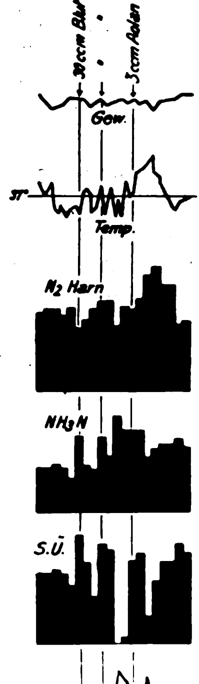


Abb. 6.

Ergebnis (s. Abb. 6).

A. Stickstoffwechsel.

Erste Spritze (30 ccm Zitratblut intramuskulär):

Anstieg der Temperatur von 36,2 auf 37°. Abfall der Stickstoffausscheidung für 2 Tage, also offenbar eine erhöhte Stickstoffretention. Darnach Rückkehr zur Norm (gleiches Verhalten wie bei Fall Bre., unvorbehandelt, intraperitoneale Einspritzung, und bei Fall Bi., vorbehandelt, intramuskuläre Einspritzung).

Zweite Spritze (30 ccm Zitratblut):

Umgekehrte Reaktion als bei der ersten Spritze: nämlich Anstieg der Stickstoffausscheidung und offenbar verminderte Retention. 3 Tage später Umschlag der Reaktion in verminderte Stickstoffausscheidung.

Dritte Spritze (5 ccm Aolan):

Mehrtägiges Fieber. Sehr hoher, 5 Tage dauernder Anstieg der Stickstoffausscheidung, also stark verminderte Retention, dann Rückkehr der Stickstoffwerte zur Norm bzw. unter die Norm.

Man hat hier den Eindruck, als sei durch die vorangegangenen Einspritzungen *arteigenen Eiweißes* der Körper mächtig für das *artfremde* Eiweiß sensibilisiert worden.

B. Ammoniakkoeffizient.

Erste Spritze: Promptes, starkes, eintägiges Hochgehen des Ammoniakkoeffizienten.

Zweite Spritze desgleichen.

Aber man sieht, daß dieWirkung sehr viel tiefer geht, denn die anfängliche Reaktion wirkt sich noch mindestens 3 (vielleicht 5) Tage lang weiter aus: zuerst kehrt der Ammoniakkoeffizient fast zur Norm zurück, dann geht er von neuem mächtig in die Höhe.

Die dritte Spritze (Aolan) ist fast ohne Wirkung, die Erhöhung des Ammoniakkoeffizienten ist wohl noch auf die Wirkung der zweiten Spritze (Blut) zu setzen, und der 2 Tage später erfolgende Abfall ist die spontane Rückkehr zur Norm.

Bemerkenswert ist, daß — wie in andern Fällen — so auch hier nach den Einspritzungen der Ammoniakkoeffizient höher bleibt, als er bei Beginn des Versuchs war.

C. Säureüberschuß und *Wasserstoffionenkonzentration.*

Die erste Spritze führt zu einem mächtigen Anstieg des Säureüberschusses und zu einem entsprechenden Abfall der p_H ins Azidotische. Am 3. Tag (kompensatorische?) Senkung des Säureüberschusses mit Hochgehen der Wasserstoffionenkonzentration ins Alkalotische.

Zweite Spritze: Neuer, hoher, 2 Tage dauernder Anstieg des Säureüberschusses und Senkung der Wasserstoffionenkonzentration, aber ausgesprochen zweiphasische Reaktion: nämlich Umschlag des gestiegenen Säureüberschusses in ein Defizit, das fast 2 Tage anhält und sich mit einem hohen Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration ins Alkalotische verbindet.

Dritte Spritze: Neues Hochgehen des Säureüberschusses und Abfall der Wasserstoffionenkonzentration für 2 Tage, dann wieder ein zweiphasischer Abfall des Säureüberschusses weit unter die Norm und Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration ins Alkalische.

Nach Abklingen der Reaktion bleibt auch hier der Säureüberschuß oberhalb der Norm.

Was an diesem Versuch das Auffallende ist, ist einmal die *Stärke der Ausschläge.* Es mag dahingestellt bleiben, ob sie an das *Alter* des Kindes (16 Monate gegenüber den in den andern Versuchen benützten Säuglingen) geknüpft ist, oder ob die Tatsache schuld ist, daß es sich um ein spasmophiles, also in nervöser Beziehung sehr labiles Kind handelte.

Das zweite Interessante in diesem Versuch ist die *Spasmophilie* und ihre Beeinflussung durch die Einspritzungen.



Nach unseren heutigen, hauptsächlich auf die Arbeiten von *Freudenberg* und *György* sich aufbauenden Anschauungen soll bei spasmophilen Kindern

die Ammoniakausscheidung niedrig,
der Säureüberschuß herabgesetzt,
die P_H im Alkalischen gelegen sein.

Bei meinem Versuchskind dagegen fand sich folgendes: Positives Fazialisphänomen, K. Oe. Z. 2,5, dabei nicht verminderte Ammoniakausscheidung, ferner nicht verminderter, sogar hoher Säureüberschuß und niedrige, nichtalkalische P_H-Werte: Also eine *Azidose.*

Wie wirken sich nun die Einspritzungen aus?

Auf die erste Spritze erfolgt eine Erhöhung des Ammoniakkoeffizienten, sehr starke Vermehrung der Säureausscheidung und Senkung der Wasserstoffionenkonzentration weiter ins Azidotische. Als Rückwirkung auf die Spasmophilie würde man eine Besserung erwarten. Hingegen kommt es zum Hinzutreten von Laryngospasmus und zum Sinken der K. Oe. Z. auf 1 M. A., also zur deutlichen Verschlechterung.

An den nächsten Tagen kehrt der Ammoniakkoeffizient zum status quo ante zurück, der Säureüberschuß desgleichen, bzw. er vermindert sich bis unter den alten Stand, die Wasserstoffionenkonzentration geht deutlich ins Alkalotische. Die Spasmophilie, insbesondere die K. Oe. Z., ändert sich nicht.

Zweite Spritze: Zunächst neue ausgesprochene Azidose. Spasmophilie unverändert. An den Tagen danach starkes Ansteigen des Ammoniakkoeffizienten. Der Säureüberschuß fällt ab bis zum Defizit, die Wasserstoffionenkonzentration steigt enorm ins Alkalotische. Spasmophilie unverändert.

Dritte Spritze: Zunächst Hochbleiben des Ammoniakkoeffizienten, neuer Anstieg des Säureüberschusses und Abfall der Wasserstoffionenkonzentration ins Saure. Spasmophilie unverändert.

Später Abfall des Ammoniakkoeffizienten, der aber im Vergleich zur Norm immer noch hoch bleibt. Abfall des Säureüberschusses und Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration ins stark Alkalische. Spasmophilie unverändert.

An den nächsten Tagen neuer Umschwung: Hochgehen des Ammoniakkoeffizienten, Hochgehen des Säureüberschusses und Absinken der Wasserstoffionenkonzentration ins Azidotische

und nunmehr endlich Besserung der Spasmophilie bzw. der K. Oe. Z., die normal wird (über 5 M. A.) und des Laryngospasmus, während das Fazialisphänomen positiv bleibt.

Hierbei bleibt es natürlich dahingestellt, ob die Besserung der Spasmophilie durch die Spritze bewirkt wird oder spontan erfolgt. Angenommen, sie ginge mit den Veränderungen im Säurebasenhaushalt Hand in Hand, so muß man doch sagen, daß die gesamten Veränderungen recht wenig zu der Alkalosetheorie der Spasmophilie stimmen.

Versuch X (Schl.).

Einspritzung von Aolan. Kompliziert durch schwere akute Ernährungsstörung.

Normal und rechtzeitig geboren. Nicht gestillt. Hat sich bei Ernährung mit Halb-Milch, Halb-Schleim angeblich gut entwickelt. Im Alter von 5 Monaten in die Klinik aufgenommen.

Mit 6 Monaten wird der Junge in den Versuch genommen. Nahrung während des Versuchs 5 mal 200 g Buttermilchfettnahrung. Nach einer 6 tägigen Vorperiode erhält das Kind am 7. Versuchstag 5 ccm Aolan in die Muskulatur eingespritzt. Tags darauf Fieber bis 38,4°, das auch noch am 2. Tag nach der Injektion anhält.

Am 12. Versuchstag zweite Aolanspritze, wieder 5 ccm intramuskulär. Am Abend Temperaturerhebung bis 38,8°. An den nächsten Tagen staffelförmiges weiteres Ansteigen der Temperatur. Dies wird zunächst als langgezogenes Proteinkörperfieber aufgefaßt, bis sich, als öfteres Erbrechen hinzukommt, und die Stühle dünn und vermehrt werden, herausstellt, daß es sich um eine *Ernährungsstörung* handelt. Es kommt im weiteren Verlauf zu starken Gewichtsstürzen, zu promptem Abfall des (alimentären) Fiebers nach Aussetzen der Nahrung und schließlich zur Heilung des Durchfalls unter Schleim- und Buttermilchdiät.

Die Ernährungsstörung hatte sicherlich nichts mit der Einspritzung zu tun. Es handelte sich um ein zufälliges Zusammentreffen. Der Versuch fand im Sommer statt (1. Juli) bei Hitze, bei der ja bekanntlich die mit Fett angereicherten Nahrungsgemische leicht zu Durchfällen führen. Wenn wir in diesem Fall die Buttermilchfettnahrung trotz der Sommerhitze weitergegeben haben, so geschah das, weil es sich um ein älteres, 6 Monate altes Kind handelte, dem wir in dieser Hinsicht etwas mehr zutrauten als einem jungen Säugling.

Wenn wir uns nun auch darin getäuscht hatten, so ist der Versuch doch überaus wertvoll. Denn er dürfte der einzige Versuch sein, in dem bei einem Kind eine akute Ernährungsstörung von ihrem Anfang an bezüglich der Säurebasenverhältnisse und des Stickstoffwechsels untersucht wurde.

Versuch X (Schi.). *Proteinkörper.*

Tag	Harn-menge	N-Harn	NH_3-N mg	Prozent	Säure-überschuß	P_H	Temp.
1.	315	2,337	65,4	2,8	16,0	7,3	37,1
2.	400	3,248	86,8	2,7	17,0	7,0	37,0
3.	330	2,744	115,5	4,2	22,0	7,2	37,2
4.	305	3,143	222,0	7,0	15,0	7,2	37,0
5.	185	2,486	111,3	4,5	25,0	6,8	37,1
6.	260	2,802	100,0	3,5	25,0	6,8	37,7
7.	310	2,916	99,8	3,1	20,0	6,9	38,2
8.	285	2,266	79,8	3,5	20,0	6,9	38,2
9.	315	2,619	99,2	3,7	25,0	6,8	38,0
10.	450	3,288	189,0	4,5	15,0	7,4	37,5
11.	239	3,299	148,4	4,5	30,0	6,8	37,2
12.	360	4,769	257,1	5,3	33,0	6,8	38,6
13.	337	4,246	209,9	4,9	35,0	6,7	38,0
14.	230	2,949	152,8	5,2	40,0	6,6	39,0
15.	160	2,732	229,6	8,3	50,0	6,5	38,6
16.	178	2,420	191,2	7,9	36,0	6,8	39,2
17.	155	2,100	149,1	7,1	35,0	6,8	39,6
18.	152	2,149	167,4	11,3	36,0	6,6	40,2
19.	134	1,684	60,8	9,0	45,0	6,6	38,0
20.	140	0,667	60,6	9,1	47,5	6,6	37,2
21.	82	1,322	183,3	10,1	50,0	6,4	38,5
22.	122	1,844	223,1	12,1	65,0	6,4	37,5
23.	96	1,416	99,1	7,0	40,0	7,0	37,7
24.	92	1,416	70,8	5,0	35,0	7,2	37,0
25.	93	1,418	63,7	4,5	30,0	7,0	37,5
26.	96	1,419	63,8	4,5	31,0	7,2	37,0
27.	100	1,600	64,0	4,0	28,0	7,3	37,0

Aus den Tabellen und der Abbildung (6) sieht man folgendes:

In der Vorperiode, während der das Kind als völlig normal erschien, fand sich zunächst eine vorläufig gänzlich unerklärliche Beeinflussung des Ammoniakkoeffizienten, des Säureüberschusses und der Wasserstoffionenkonzentration des Harns; auch der Stickstoffwechsel zeigt einen Anstieg der N-Ausscheidung durch den Harn, also eine verminderte N-Retention. Die Temperaturkurve war unbeteiligt, hingegen die Gewichtskurve zeigte einen mächtigen, völlig unmotivierten Anstieg. Der Ammoniakkoeffizient stieg, wie die Abbildung zeigt, am 4. Tage hoch an, der Säureüberschuß ebenso und die Wasserstoffionenkonzentration sank enorm ab.

Der Grund blieb zunächst unklar. Hinterher erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß es sich um eine bereits hier zum Ausdruck kommende leichte Störung im Stoffwechsel, die sich später zur schweren akuten Ernährungsstörung auswuchs, handelte.

Nach Rückkehr der normalen Verhältnisse erfolgte die erste Spritze (5 ccm Aolan). Die Temperatur ging hoch bis auf 38,0

am gleichen und bis 38,5 am nächsten Tag. Im übrigen blieb die Einspritzung ziemlich wirkungslos.

Aber von den nächsten Tagen ab beginnt nun ein neues ständiges Ansteigen des Ammoniakkoeffizienten und des Säureüberschusses bei stetig fallender Wasserstoffionenkonzentration. Das Fieber ist inzwischen zur Norm zurückgekehrt, und das Gewicht schwankt.

Jetzt erfolgt die zweite Spritze.

Die Temperatur geht wieder hoch, kehrt aber nicht — wie vordem — am nächsten Tag zur Norm zurück, sondern bleibt erhöht und geht immer höher: d. h. das *Proteinkörper*fieber geht unmerklich in das *alimentäre* Fieber über.

Die *Stickstoffausscheidung* geht außerordentlich stark in die Höhe, die Retention wird also entsprechend vermindert gewesen sein. Am 3. Tag kehrt die Stickstoffausscheidung zur Norm zurück, macht nun aber nicht Halt, sondern sinkt treppenförmig immer weiter ab. Es muß also eine enorme Retention stattgefunden haben — trotz der schweren, allmählich nunmehr erkennbaren Ernährungsstörung. (Ein Befund, der übrigens schon von *Jundell* erhoben wurde, der auch im akuten Stadium der schweren Dyspepsie bzw. Intoxikation eine stark positive Stickstoffbilanz fand.)

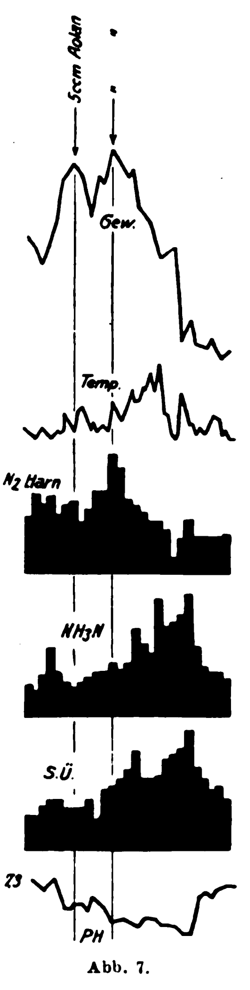


Abb. 7.

Der *Ammoniakkoeffizient*, der — zwar nicht in unmittelbarem Anschluß an die erste Spritze, aber doch an den darauffolgenden Tagen — angestiegen war, blieb auch unmittelbar nach der zweiten Einspritzung unverändert. Dann aber ging auch er mächtig in die Höhe und erreichte sonst nie von mir gefundene Werte. Dieses Ansteigen hängt zweifellos mit der *Ernährungsstörung* zusammen und ist nicht etwa eine verspätete Wirkung des Reizkörpers.

Der *Säureüberschuß* folgt dem Ammoniakkoeffizienten getreu nach, die *Wasserstoffionenkonzentration* sinkt tief ins Azidotische.

Im ganzen ergibt sich, was die Reizkörperwirkung anbetrifft, wohl eine deutliche Beeinflussung der *Temperatur*, aber eine sehr geringe sonstige Rückwirkung. Alles, was man von Reaktionen auf der Abbildung sieht, ist durch die *Ernährungsstörung* bedingt.

Ergebnisse.

Wenn man Säuglingen Proteinkörper (Aolan) einspritzt — einmal unvorbehandelten und ein andermal solchen, die durch Impffieber vorbehandelt wurden —, so zeigt sich, daß die Veränderungen im Stoffwechsel in beiden Fällen ziemlich die gleichen sind. Eine Sensibilisierung durch den Fieberzustand findet also nicht statt. Nur der Ammoniakkoeffizient und der Säurebasenhaushalt zeigen, wenn die Kinder kurz vorher geimpft werden, ein etwas abweichendes Verhalten.

Novoprotineinspritzungen rufen eine nur geringe Beeinflussung der Temperaturkurve hervor. Die erste Spritze wirkt sehr deutlich, spätere Einspritzungen zeigen eine geringere Wirkung.

Auch *Bluteinspritzungen* zeigen eine nur verhältnismäßig geringe Einwirkung auf den Stoffwechsel, am stärksten wieder hinsichtlich des Ammoniakkoeffizienten.

Bemerkenswerte Veränderungen fanden sich *bei einem spasmophilen Kind:* Zunächst war auffallend, daß das Kind entgegen der geltenden (wenn auch nicht überall anerkannten) Lehrmeinung nicht eine *Alkalose*, sondern eine *Azidose* zeigte. Durch die Einspritzungen wurde immer ein Abfall ins Azidotische bewirkt, auf den dann wieder ein Umschlag ins Alkalotische folgte.

Gemäß der Anschauung, daß Alkalose mit Spasmophilie und Azidose mit Besserung der spasmophilen Erscheinungen einhergehe, hätte man erwarten sollen, daß die klinischen spasmophilen Symptome mit den Schwankungen der P_H-Kurve parallel gingen: d. h. beim Abfall der Wasserstoffionenkonzentration ins Azidotische hätte eine Besserung der elektrischen Erregbarkeit und umgekehrt beim alkalotischen Zustand eine Verschlechterung eintreten sollen. Wie die Abbildung 6 zeigt, waren aber keinerlei Zusammenhänge zu erkennen, abgesehen von einer Beeinflussung bei der letzten Einspritzung, wo der Zusammenfassung aber wohl nicht ganz sicher feststeht.

In einem Versuch (X) bot sich Gelegenheit, einen Vergleich zwischen Aolaneinspritzung und schwerer akuter Ernährungs-

störung, d. h. mit andern Worten: zwischen dem Hineingeraten von artfremdem Eiweiß in die Zirkulation und dem Eiweißzerfall bei der Erkrankung zu verfolgen. Die Wirkung der Erkrankung auf den Stoffwechsel war eine unvergleichlich viel tiefere als die einer Proteinkörpereinspritzung.

Beim Vergleich: Bluteinspritzung und Kochsalzinfusion zeigt sich eine ungünstige Wirkung der Ringerlösung auf die Stickstoffretention und auf den Ammoniakkoeffizienten — beides im Gegensatz zur Blutinjektion.

Im Säurebasenhaushalt führt die Kochsalzinfusion zur Alkalose.

VI.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik [Stephanie-Kinderspital] in Budapest [Direktor: Prof. *Johann v. Bókay*].)

Über den Zusammenhang zwischen der Dickschen Hautprobe und dem Streptokokken-Antitoxingehalt des Blutserums.

Von

Dr. JOHANN PAUNZ und Dr. ESTHER CSOMA.

Die von *Moser* und *Pirquet* bereits im Jahre 1902 hervorgehobene Auffassung über die Ätiologie des Scharlachs scheint nach den neueren Untersuchungen endgültig durchgedrungen zu sein, und die bedeutungsvollen Feststellungen des Chicagoer Ehepaares *Dick*, wonach der Streptococcus haemolyticus scarlatinae den Krankheitserreger darstellt, sind von den meisten Nachprüfern bekräftigt worden. Professor *v. Bókay* hat mehrmals über die günstigen Resultate der Untersuchungen berichtet, die an der Budapester Universitäts-Kinderklinik seit Juli 1925 im Gange sind. Als Ergebnis dieser Untersuchungen nahm Professor *v. Bókay* bereits anläßlich seines Vortrages im Budapester Ärzteverein am 16. Januar 1926 in Gemeinschaft mit Professor *B. Johan* für die Streptokokkus-Auffassung Stellung und teilte zum Beweise, daß der Streptococcus haemolyticus scarlatinae den Scharlacherreger darstellt, folgende Beobachtungen mit: 1. Es sind fast ausnahmslos nur solche Kinder an Scharlach erkrankt, die gegen das Toxin des hämolytischen Streptokokkus Empfindlichkeit gezeigt haben, 2. diese Empfindlichkeit hat sich im Laufe des Scharlachs allmählich vermindert, so daß 3. 98 % der Kinder, die den Scharlach bestimmt überstanden haben, gegen das Toxin resistent waren, und schließlich konnten 4. die Scharlachsymptome bei scharlachempfänglichen Kindern durch Einspritzung des Toxins hervorgerufen werden. Die weiteren Nachprüfungen an der Budapester Universitäts-Kinderklinik sind noch im Gange, und wir teilen unsere Beobachtungen über die neutralisierende Wirkung des menschlichen Blutserums dem Toxin des Streptococcus haemolyticus scarlatinae — dem sogenannten Dicktoxin —

gegenüber als Ergänzung obenerwähnter Nachprüfungen mit. Wir hielten diese Untersuchungen für angebracht, da diesbezügliche Beobachtungen nur in geringer Zahl vorliegen und ihre Resultate noch ziemlich viele Widersprüche aufweisen.

G. F. Dick und *G. H. Dick* haben festgestellt, daß das Blutserum Dick-negativer Individuen die gleiche Menge einer Toxinlösung, die zehnmal konzentrierter als die zur Hauptprobe dienende Standardtoxinlösung ist, zu neutralisieren vermag, während dies bei Dick-positiven Individuen nicht der Fall ist; das Serum der Erstgenannten enthält also pro Kubikzentimeter zumindest soviel Antitoxin, wieviel zur Neutralisierung von 100 Hautprobedosen (HPD.) notwendig ist, während das Serum der letztgenannten Individuen weniger Antitoxin enthält. *Zingher, Henry* und *Lewis* haben die diesbezüglichen Beobachtungen von *Dick* im wesentlichen bekräftigt; die Ergebnisse der übrigen Nachprüfer sind indes in mancher Hinsicht widersprechend. So erhielt *Jundell*, als er das Serum von 3 Dick-negativen Individuen, die den Scharlach überstanden haben, behufs Toxinneutralisierung untersuchte, unbestimmte Resultate, doch dürften seine Beobachtungen durch die unspezifischen Proteinreaktionen gestört worden sein, da er mit einer Toxinlösung arbeitete, die in 0,10 ccm 1 HPD. nur bei einer Verdünnung von 1:50 enthielt. *Nobel* und *Orel* befassen sich mit dem Toxinneutralisierungsvermögen des Serums nur kurz; von den durch sie untersuchten 2 Dicknegativen Kindern hatte das Blutserum des einen die Toxinlösung neutralisiert, während beim anderen das Resultat der Neutralisierung zweifelhaft war. Nach *Gerbasi* wird zwar das Toxin des hämolytischen Streptokokkus durch das menschliche Serum neutralisiert, doch beruht diese Neutralisierung nicht auf dem spezifischen Antitoxingehalt des Serums; seiner Meinung nach wird das Toxin durch das Serum Dick-negativer und Dick-positiver Individuen gleicherweise neutralisiert. Demgegenüber fand *Kleinschmidt* beim Vergleich des Rekonvaleszentenserums mit dem Serum Dick-negativer Individuen keinen bedeutenden quantitativen Unterschied, während er beim Serum der Dick-positiven Individuen bloß ein mäßiges Neutralisierungsvermögen beobachtete.

Bei unseren Untersuchungen verwendeten wir das durch Dr. *Kanyó* hergestellte Dicktoxin Nr. IX, das vom ursprünglichen amerikanischen Dickstamm II herrührt. Der Stamm wurde in eine 1 % Pepton und ½ % Kaninchenblut enthaltende, mit *Liebig*schem Extrakt hergestellte, kochsalzlose Bouillon ver-

impft, welche Bouillon 5 Tage lang in 37°igem Thermostat stand und sodann nach Zusetzung von 0,5 %iger Karbolsäure durch Papier- und *Seitz*sches Asbestfilter filtriert wurde.

Bei unseren Neutralisierungsversuchen wurde dem Serum des zu untersuchenden Kindes die gleiche Menge einer Toxinlösung zugesetzt, deren Konzentration die der Standardlösung zehnfach überstieg (bei unseren Untersuchungen entsprach diese Konzentration einer Verdünnung von 1:100), während als Kontrolle folgende 2 Gemische dienten: 1. Serum und die gleiche Menge einer 2 Stunden lang bei 100° gekochten Toxinlösung, 2. Standardtoxinlösung von zehnfacher Stärke mit der gleichen Menge einer physiologischen Kochsalzlösung vermengt. Wir ließen die 3 Gemische in 37°igem Wasserbad oder im Thermostat eine Stunde lang stehen und injizierten dann davon 0,10 ccm Dick-positiven Kindern intrakutan. Die Reaktionen lasen wir 18—24 Stunden danach ab, indem wir diejenige Reaktion als positiv betrachteten, deren Durchmesser 8 mm erreichte. Entstand bei ursprünglich Dick-positiven Kindern nach der Einspritzung des Toxinserumgemisches eine Reaktion von unter 8 mm, so wurde das Dick-Toxin durch das untersuchte Serum neutralisiert: es enthielt also eine genügende Antitoxinmenge; erhielten wir jedoch nach der Injektion positive Reaktionen, so war dies ein Zeichen dafür, daß im untersuchten Serum die von *Dick* vorgeschriebene Antitoxinmenge nicht vorhanden war. Zur Ausschließung der unspezifischen Eiweißempfindlichkeit galten die Reaktionen nur in dem Falle als positiv, wenn die gleichzeitig verwendete erste Kontrollsubstanz (Serum + gekochtes Toxin) keine Reaktion ergab, während die zweite Kontrollimpfung zur Feststellung des Umstandes diente, ob das untersuchte Serum — falls die Neutralisierung nicht zustande gekommen war — die zur Neutralisierung dienende Toxinlösung geschwächt hatte und wenn ja, in welchem Maße. Diese Untersuchungen zeigen wir an folgenden 2 Beispielen:

1. Beim 10jährigen Kinde E. B., das Scharlach angeblich nicht überstanden hatte, ergab die am 29. Januar dieses Jahres vorgenommene Dickprobe eine negative Reaktion. 2. P. W., 7-jähriges Kind, das den Scharlach nicht überstanden hatte, erwies sich am 28. Januar als Dick-positiv. Wir nahmen am 30. Januar mit dem Serum beider Kinder Toxin-Neutralisierungsversuche vor. Wir injizierten die nach obigem Verfahren hergestellten Gemische 6 Dick-positiven und 2 Dick-negativen Kindern intrakutan. Die nach 18 Stunden abgelesenen Reak-

tionen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Wie aus der Tabelle ersichtlich, hat das Serum des Dick-negativen Kindes das 1:100 verdünnte Toxin neutralisiert, enthielt also eine genügende Antitoxinmenge, während das Serum des Dick-positiven Kindes das Toxin zwar geschwächt, doch nicht neutralisiert hatte, also keine genügende Antitoxinmenge besaß.

Tabelle 1.

Nummer	Name	Alter	Dick-probe	Toxin 1 : 100 + „1.“ Serum	Kontrolle + „1.“ Serum	Toxin 1 : 100 + „2.“ Serum	Kontrolle + „2.“ Serum	Toxin 1 : 100 + NaCl
1.	B. K.	6 jähr.	10 : 15 +	ø	ø	ø	ø	10 : 10
2.	I. K.	5 „	15 : 15 +	ø	ø	10 : 10	ø	20 : 20
3.	V. H.	2 „	20 : 20 +	ø	ø	15 : 15	ø	25 : 25
4.	F. H.	2 „	20 : 20 +	ø	ø	10 : 10	ø	20 : 20
5.	L. K.	7 „	10 : 10 +	—	ø	10 : 10	ø	15 : 15
6.	G. S.	11 „	20 : 20 +	ø	ø	15 : 15	ø	20 : 20
7.	P. F.	2 „	ø	ø	ø	ø	ø	—
8.	V. C.	16 „	ø	ø	ø	ø	ø	—

Obenerwähntes Verfahren weist nur darauf hin, daß das untersuchte Serum einen gewissen Antitoxingehalt besitzt; doch gibt es über den tatsächlichen Antitoxingehalt keinen Aufschluß. Will man quantitative Resultate erhalten, so verfährt man auf die Art, daß man aus dem Serum des zu untersuchenden Dick-negativen Individuums verschiedene Verdünnungen herstellt und diejenige größte Verdünnung bestimmt, die die gleiche Menge der Standardtoxinlösung von zehnfacher Stärke neutralisert.

Viel mehr Schwierigkeiten bereitet die Analyse der Dick-positiven Fälle; hierbei verfährt man in der Weise, daß man dem Serum die gleiche Menge der vier-, drei- und zweifachen Standardtoxinlösung zusetzt und die Neutralisierung beobachtet. Dünnere Toxinlösungen sind nicht zu verwenden, da in diesem Falle 0,1 ccm des Gemisches weniger als 1 HPD. enthält; falls die Injizierung des Gemisches keine Hautreaktion ergibt, besteht also die Möglichkeit, daß es sich um keine wirkliche Neutralisierung, sondern bloß um eine übermäßige Verdünnung des Toxins handelt. *Henry* und *Lewis* und auch wir wiesen nämlich in einer früheren Arbeit nach, daß, falls man beim Dicktest nicht *eine* HPD., sondern nur einen Bruchteil derselben verwendet, ein bedeutender Teil der ursprünglich positiv reagierenden Individuen negativ reagieren wird. Gerade deswegen muß man bei solchen Neutralisierungsversuchen jede Toxinver-

dünnung auch mit der gleichen Menge einer Kochsalzlösung beschicken und untersuchen, ob letztgenanntes Gemisch eine Reaktion ergibt. Nach *Henry* und *Lewis* enthält auch das Serum der meisten Dick-positiven Individuen eine gewisse geringe Menge des Scharlachantitoxins, und aus Tabelle 1 ist es ersichtlich, daß das Serum der untersuchten Dick-positiven Individuen das 1:100 verdünnte Dicktoxin zwar nicht neutralisiert, doch in den meisten Fällen mehr oder weniger geschwächt hatte.

Die quantitative Bestimmung des Antitoxins soll mit nachfolgenden Beispielen illustriert werden:

1. F. K., 14 jähriges Kind, wies am 26. 1. laufenden Jahres *negative* Dick-Reaktion auf. Am 27. 1. verfertigten wir aus seinem Serum verschiedene Verdünnungen und vermengten sie mit der gleichen Menge der Standardtoxinlösung von 10 facher Stärke. Wir injizierten das Gemisch in die Haut Dick-positiver Kinder. Die Reaktionen sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

2. Gy. N., 9 jähriges Kind, wies bei der am 22. November 1925 vorgenommenen Hautprobe *positive* Dick-Reaktion auf; das Kind wurde mit den steigenden Toxindosen — insgesamt 7500 HPD. — aktiv immunisiert. 2 Wochen nach der letzten Injektion wurde die Probe negativ und blieb auch anläßlich der später ausgeführten Kontrollimpfungen (am 15. April und 16. Dezember 1926) ständig negativ. Wir nahmen mit dem Serum des Kindes am 16. 2. 1927 quantitative Neutralisierungsversuche vor. Die Resultate sind gleichfalls aus Tabelle 2 ersichtlich.

Aus dieser Tabelle ergibt es sich, daß das Serum von F. K. (Dick-negativ) die Standardlösung von zehnfacher Stärke selbst bei einer Verdünnung von 1:12 neutralisiert hatte; das Serum von Gy. N., der nach aktiver Immunisierung Dick-negativ wurde, sogar bei einer Verdünnung von 1:32. 1 ccm vom Serum des vorerwähnten Kindes neutralisierte demnach 1200, vom Serum des letztgenannten Kindes 3200 HPD. Dicktoxin. Das Serum beider Dick-negativen Kinder enthielt also eine bedeutende Antitoxinmenge, wenn man vergleichsweise bedenkt, daß bei Dick-positiven Kindern durch Injizierung von 1000—4000 HPD. die typischen Scharlachsymptome hervorgerufen werden konnten.

Da wir nur wenige quantitative Untersuchungen angestellt haben, wollen wir aus unseren diesbezüglichen Untersuchungen keine Konsequenzen ziehen; es ist jedoch angebracht, auf die Wichtigkeit der quantitativen Untersuchungen schon jetzt hinzuweisen, um so eher, da man das Antitoxin in vitro nicht titrieren kann und somit bei den Untersuchungen auf die Hautreaktion der Dick-positiven Kinder angewiesen ist. Hierdurch wird der Gang der Untersuchungen derart erschwert, daß es

der Angaben zahlreicher Beobachter bedarf, bis man über den Antitoxingehalt des Blutes ein zuverlässiges und klares Bild erhält. Die Untersuchung des Antitoxingehaltes des Serums im Verlaufe des Scharlachs scheint gleichfalls von Interesse zu sein.

Tabelle 2.

Unt. Serum	Nr.	Name	Dick-probe	Toxin 1 : 100 + Serumverdünnung									Toxin 1:100 +NaCl	Serum+NaCl
				Konzentration	1:2	1:4	1:6	1:8	1:12	1:16	1:24	1:32		
1. F. K.	1.	F. H.	10:10	—	—	—	—	—	4:4	10:10	10:10	10:10	15:15	—
	2.	V. H.	15:15	—	—	6:6	6:6	6:6	8:8	20:20	20:20	20:20	20:20	—
	3.	P.W.	15:15	—	—	—	—	6:6	6:6	8:8	10:10	10:10	20:20	—
	4.	B. K.	10:10	—	—	—	—	—	6:6	10:10	10:10	15:15	15:15	—
	5.	F. K.	15:15	—	—	4:4	6:6	6:6	8:8	15:15	20:20	20:20	20:20	—
	6.	B. F.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2. Gy. N.	1.	E. K.	20:20	—	—	—	—	4:4	5:5	5:5	5:5	6:6	20:20	—
	2.	E. K.	20:20	—	—	—	—	—	—	—	—	4:4	25:25	—
	3.	J. N.	15:15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20:20	—
	4.	L. K.	20:20	—	—	—	—	—	—	5:5	5:5	6:6	20:20	—
	5.	P. T.	15:15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20:20	—
	6.	I. K.	15:15	—	—	—	—	—	—	—	—	4:4	20:20	—

Unsere weiteren Untersuchungen bezogen sich auf das Verhältnis zwischen dem Resultat des Dicktests und dem Antitoxingehalt des Serums bei Kindern. Vor allem wollen wir darauf hinweisen, daß bei diesen Untersuchungen zwei Gruppen voneinander differenziert werden mußten: 1. die Gruppe der Neugeborenen und Säuglinge und 2. die Gruppe der über 1 Jahr alten Kinder. Das Verhalten der ersten Gruppe steht ganz für sich. Gegenüber den Untersuchungen von *Zingher* wissen wir aus den Untersuchungen von *v. Bókay, Hainiss* und auch aus unseren eigenen, daß die Neugeborenen fast ausnahmslos negative Dick-Reaktion aufweisen, selbst dann, wenn die Mütter Dick-positiv sind, und auch bei Säuglingen findet man nur in geringer Anzahl positive Dick-Tests. In einer früheren Arbeit machten wir die Beobachtung, daß das Serum des Dick-negativen Säuglings nicht immer Antitoxin enthält; unsere weiteren Untersuchungen scheinen darauf hinzuweisen, daß, obwohl ein großer Teil der Neugeborenen von der Mutter eine beträchtliche Antitoxinmenge erbt, dieses Antitoxin aus ihrem Organismus nach Monaten verschwinden kann. Die Dickprobe läuft in solchen Fällen der Veränderung im Antitoxingehalt des Serums nicht parallel, und es läßt sich vielleicht auf die speziell geringe Empfindlichkeit der Säuglingshaut zurückführen, daß

dieselbe trotz der Abwesenheit des nötigen Antitoxingehaltes dem Dicktoxin gegenüber noch immer negativ reagieren kann. Bezüglich der Scharlachimmunität der Neugeborenen und Säuglinge sind an unserer Klinik Untersuchungen an einem größeren Material im Gange, über die wir bei einer anderen Gelegenheit berichten wollen; gerade deswegen bezieht sich die vorliegende Zusammenstellung bloß auf die über 1 Jahr alten Kinder und zum Teil auf Erwachsene. Wir untersuchten parallel mit dem Dicktest den Antitoxingehalt des Serums insgesamt in 82 Fällen, und zwar bei 72 Kindern und 10 Erwachsenen und teilen unsere diesbezüglichen Untersuchungen im nachfolgenden mit:

I. Wir stellten bei 22 Dick-negativen Kindern und 10 Dick-negativen Erwachsenen Untersuchungen an. Nach den Aussagen der Angehörigen haben 8 Kinder den Scharlach bereits früher überstanden, während in der Anamnese der weiteren 14 Fälle der Scharlach nicht zu entdecken war; von den Erwachsenen haben 3 den Scharlach überstanden. Die untersuchten Fälle teilen sich dem Alter nach folgendermaßen:

Alter	**2—4**	**4—6**	**6—10**	**10—15**	**15—20**	**20—25 Jahre**
Zahl der Fälle . .	**4**	**2**	**2**	**10**	**4**	**10**

II. Von den Zöglingen des protestantischen Waisenhauses untersuchten wir das Serum von 12 aktiv immunisierten Kindern. Diese (7—12jährigen) Kinder zeigten am 22. November 1925 positive Dick-Reaktion, weswegen sie von Professor *v. Bókay* im Dezember desselben Jahres vorschriftsmäßig mit steigenden Toxindosen (insgesamt 7500 HPD.) Schutzimpfungen unterzogen wurden. Die 2 Wochen nach den Impfungen vorgenommene Hautprobe ergab negatives Resultat und blieb auch bei den wiederholten Proben (am 15. April und 16. Dezember 1926) weiter negativ. Anläßlich der am 16. Februar 1927 angestellten Neutralsierungsversuche wurde die Toxinlösung von zehnfacher Stärke durch das Serum sämtlicher Kinder neutralisiert.

III. Das Alter der von uns untersuchten 30 Dick-positiven Kinder, die der Anamnese nach den Scharlach nicht überstanden hatten, verteilte sich folgendermaßen:

Alter.	2—4	4—6	6—10	10—15 Jahre
Zahl der Fälle . .	16	5	6	3

Bei den Neutralisierungsversuchen wurde die Standardtoxinlösung von zehnfacher Stärke durch das Serum keines der Kinder neutralisiert, in einem Teil der Fälle jedoch geschwächt.

In einer Serie verwendeten wir außer der Toxinlösung von zehnfacher Stärke auch eine zweifache Standardtoxinlösung und fanden, daß das Serum einiger der Dick-positiven Kinder die doppelstarke Lösung neutralisierte. Daraus folgt nicht nur, daß auch das Serum der Dick-positiven Kinder Antitoxin gegen das Dicktoxin enthalten kann — obwohl in viel geringerer Menge, als es bei Dick-negativen der Fall ist —, sondern auch, daß bei den Neutralisierungsversuchen mit Toxin-Antitoxin die Stärke des verwendeten Toxins das Ergebnis der Untersuchung beträchtlich beeinflußt, und die widersprechenden Resultate bei einem Teil der Nachprüfer lassen sich vielleicht auf die Vernachlässigung des letztgenannten Gesichtspunktes zurückführen.

IV. Nach einer Versuchsreihe des Herrn Prof. *v. Bókay* zeigten von 100 Kindern, die den Scharlach im Stephanie-Kinderspital bereits vor längerer Zeit (vor 1—6 Jahren) überstanden hatten, 98 negative Dick-Reaktion, und bloß 2 Kinder blieben Dick-positiv. Von diesen 2 Kindern lag 1. A. N., 6jähriger Knabe, im Jahre 1925 mit typischem Scharlach in der Infektionsabteilung unseres Spitals; der am 12. April 1926 ausgeführte Dicktest ergab eine positive Reaktion (20:20). 2. M. T., 10jähriges Mädchen, überstand im Jahre 1920 den Scharlach in unserem Spital und zeigte am 12. April 1926 positive Dick-Reaktion. Anläßlich der Neutralisierungsversuche hat zwar das Serum beider Kinder das Toxin von zehnfacher Stärke geschwächt, doch nicht neutralisiert. Nachdem im weiteren Verlaufe beide Kinder gegen den Scharlach aktiv immunisiert worden waren (mit insgesamt 30000 HPD.), wurden sie nach den Impfungen Dick-negativ, und nun neutralisierte bereits ihr Blutserum die zehnfache Standardtoxinlösung. Diese zwei Beobachtungen sind aus dem Grunde von Wichtigkeit, weil sie unzweifelhaft dafür sprechen, daß in Fällen, wo auch nach dem Überstehen des Scharlachs die Dick-Reaktion positiv bleibt, keine genügende Antitoxinmenge entstanden war, oder es war zumindest zur Zeit der Untersuchung nur eine geringe Menge vorhanden. Assistent *Szirmai* beobachtete an unserer Klinik einen ähnlichen Fall. Die Scharlachrezidive kommen vielleicht in erster Reihe unter solchen Individuen vor, die während des Scharlachs nicht Dick-negativ geworden sind.

Es taucht nun die Frage auf, ob letztgenannte Kinder Scharlach-Antitoxin überhaupt zu produzieren vermögen. Hierüber geben unsere Immunisierungsversuche Aufschluß, insofern es bei beiden Kindern gelang, durch Toxininjektionen eine ent-

sprechende Antitoxinproduktion hervorzurufen. Dies ermahnt uns auch, in sämtlichen Fällen, in denen der Dicktest nach Verlauf des Scharlachs positiv geblieben ist, die Aufmerksamkeit der Eltern auf die Möglichkeit einer neuerlichen Scharlachinfektion zu lenken, gegen welche man sich durch aktive Immunisierung zu schützen trachten soll.

V. Wir untersuchten das Serum von 6 Kindern, bei denen die aktive Immunisierung von keinem entsprechenden Erfolg begleitet war und der Dicktest nach den Toxininjektionen noch immer positiv blieb, obwohl seine Intensität in bedeutendem Maße nachließ. Diese Kinder, welche ebenfalls Zöglinge des protestantischen Waisenhauses waren, wurden zu Beginn der immunulogischen Impfversuche geimpft und erhielten somit keine genügende Toxinmenge (insgesamt bloß 7500 HPD. statt der neuerdings angewendeten 30000 HPD.). Das Serum der 6 Kinder neutralisierte die zehnfache Standardtoxinlösung nicht. 2 von ihnen neutralisierten indes die zweifache Toxinverdünnung, während weitere 3 bei der zweifachen Verdünnung unbestimmte Resultate ergaben.

Im Anschluß an unsere Neutralisierungsversuche mit Toxin-Antitoxin wollen wir die Aufmerksamkeit auf einige Beobachtungen lenken, die zwar Nebenerscheinungen betreffen, doch bei der Beurteilung des Antitoxingehaltes des Blutes in einzelnen Fällen zu beachten sind. Wir lesen die durch das Toxin-Serumgemisch hervorgerufene Hautreaktion nach 18—24 Stunden ab, und das Gemisch ergibt, wenn es sich um das Serum Dick-negativer Individuen handelt, das in die Haut Dick-positiver Individuen injiziert wird, erwähntermaßen keine Reaktion; betrachtet man jedoch die Reaktion nach 48 Stunden von neuem, so findet man in einzelnen Fällen, daß die nach 24 Stunden noch negative Reaktion nach Verlauf von abermals 24 Stunden in positive Reaktion umschlägt. Die Erklärung dieser Erscheinung vermeinen wir darin zu finden, daß das Toxin-Antitoxingemisch in einzelnen Fällen nach erfolgter Neutralisierung von neuem dissoziieren kann, wodurch das freigewordene Toxin seine Wirkung wieder auszuüben vermag. Es bedarf weiterer Studien, um feststellen zu können, ob diese Dissoziation durch den Antitoxingehalt des untersuchten Serums oder eher durch die individuellen Eigentümlichkeiten der Haut des geimpften Kindes bedingt wird. Die Dissoziation von Toxin-Antitoxin trat fast regelmäßig ein, wenn wir zur Neutralisierung des Toxins nicht menschliches, sondern tierisches, durch Dicktoxin aktiv

immunisiertes Pferdeserum verwendeten; es scheint, daß das im Gemisch vorliegende Dicktoxin gegenüber der Haut der geimpften Dick-positiven Individuen eine größere Affinität aufweist als gegenüber dem zur Neutralisierung verwendeten Pferdeserum.

Wir sahen, daß das Serum der Dick-negativen Individuen das zehnfach starke Toxin neutralisiert; injizierten wir jedoch dieses Toxin-Serumgemisch einer größeren Menge Dick-positiver Kinder, so kam es neben den regelmäßig auftretenden negativen Reaktionen *ausnahmsweise* vor, daß das eine oder andere Kind positiv reagierte. Diese Beobachtung spricht für die Notwendigkeit, das Toxin-Serumgemisch stets an einer größeren Zahl von Kindern zu erproben. *Kleinschmidt* führt diese Erscheinung auf die individuellen Eigentümlichkeiten der Haut der geimpften Kinder zurück, wir glauben jedoch, daß außer dem letztgenannten Faktor auch der Antitoxingehalt des untersuchten Serums eine Rolle spielen kann.

Wir stellten unsere Untersuchungen teils an gesunden, teils an solchen Kindern an, bei deren Erkrankung keine Streptokokkeninfektion vorlag. Dies sei besonders hervorgehoben, denn während der negative Dicktest bei gesunden Individuen — wie wir es in unserer früheren Mitteilung dargelegt haben — im großen und ganzen ein ständiges Resultat darstellt, ist das Ergebnis des Dicktests bei kranken Kindern beträchtlichen Schwankungen unterworfen; diese Schwankungen betrugen in unseren Untersuchungen etwa 5%. *Buschmann* fand, daß das Ergebnis des Dicktests hauptsächlich durch solche Krankheiten beeinflußt wird, bei denen Streptokokken vorkommen können; so kann der zuvor positive Dicktest während des Verlaufes der Angina vorübergehend negativ werden, was jedoch noch keinen Immunitätszustand bedeutet.

Wir haben bereits eingangs die Beweise angeführt, auf Grund deren die Dick-negativen Individuen als scharlachunempfänglich, die Dick-positiven hingegen als scharlachempfänglich zu betrachten sind; unsere vorliegenden Untersuchungen weisen darauf hin, daß das Serum der scharlachunempfänglichen (Dick-negativen) Kinder gegenüber dem Streptococcus haemolyticus scarlatinae eine gewisse Antitoxinmenge enthält, während das Serum der scharlachempfänglichen (Dick-positiven) Kinder davon nur wenig oder gar nichts enthält, welches Resultat wieder für die Auffassung spricht, wonach die

obige Streptokokkenart für den Scharlacherreger gehalten werden kann.

Tabelle 3.

Toxin von zehnfacher Stärke					
wurde nicht neutralisiert Dick-positive Fälle			wurde neutralisiert Dick-negative Fälle		
Skarlatina angebl. nicht überstanden	Skarlatina angeblich überstanden	ungenügend immunisiert	Skarlatina angebl. nicht überstanden	Skarlatina angeblich überstanden	immunisiert
30	2	6	21	11	12

Zusammenfassung.

1. Das Serum der Dick-negativen Kinder und Erwachsenen neutralisiert die Standardtoxinlösung von zehnfacher Stärke (0,1 ccm 10 HPD) des Streptococcus haemolyticus scarlatinae.

2. Das Serum der ursprünglich Dick-positiven, doch nach der aktiven Immunisierung mit dem Toxin Dick-negativ gemachten Kinder neutralisiert die oben erwähnte Toxinlösung gleichfalls.

3. Das Serum der Dick-positiven Kinder vermochte obige Toxinlösung nicht zu neutralisieren; in einem Teile der Fälle neutralisierte es jedoch die schwächere — doppeltstarke — Toxinlösung.

4. In unseren 2 Fällen, in denen die Dickprobe nach dem Überstehen des Scharlachs positiv geblieben war, hat das Serum die vorschriftsmäßige Toxinlösung nicht neutralisiert; dies war auch in denjenigen Fällen zu beobachten, bei denen die aktive Immunisierung nicht zum Abschluß gelangt war. Diese Feststellungen beziehen sich auf Kinder über 2 Jahre sowie auf Erwachsene.

5. Bei den Neugeborenen und Säuglingen besteht zwischen dem Resultat des Dicktests und dem Antitoxingehalt des Serums ein anderes, spezielles Verhältnis.

6. Das Ergebnis obiger Untersuchungen spricht für die Annahme, daß der Streptococcus haemolyticus den Scharlacherreger darstellt.

Literaturverzeichnis.

Moser, Wien. klin. Wschr. 1902. — *Derselbe*, Jahrb. f. Kinderh. 1903. — *Moser-Pirquet*, Wien. klin. Wschr. 1902. — *Dick*, Journ. amer. med. ass. 8. 85. — *Bókay, Johan*, Orv. Hetilap. 1926. Bd. 4. Nr. 25 u. 26. — *Derselbe*, Mtsschr. f. Kinderh. 1926. — *Henry-Lewis*, Lancet. 1925. — *Jundel*, Acta ped. 1926. — *Nobel-Orel*, Ztschr. f. Kinderh. 1926. — *Gerbasi*, Pediatria. 1926. — *Kleinschmidt*, Mtsschr. f. Kinderh. 1926. — *Hainiss*, Orvosképzés. 1926. — *Buschmann*, Arch. f. Kinderh. 1927.

VII.

(Aus der dermatologischen Universitätsklinik Frankfurt a. M.
[Direktor: Geh.-Rat *Karl Herxheimer*].)

Behandlung und Schicksal unserer syphilitischen Kinder.

Von

Dr. KURT FÜRST,
Assistent der Klinik.

Die wiedersprechenden Ansichten über den Wert der verschiedenen Behandlungsmethoden syphilitischer Kinder haben in den letzten Jahren zu einer zunehmenden Unsicherheit in der therapeutischen Indikationsstellung geführt. Dies veranlaßte auch uns, durch Zusammenstellung des Materials der Frankfurter Universitätshautklinik zur Klärung dieser Frage beizutragen und über Schicksal und Behandlung unserer syphilitischen Kinder zu berichten.

Vor zirka einem Jahr haben *Scheer* und *Stieler* in einer Arbeit „Wirkt die starke Behandlung der Lues congenita ungünstig auf die geistigen Fähigkeiten?"[1]) Untersuchungen der hiesigen Universitätskinderklinik (Direktor: Prof. *v. Mettenheim)* veröffentlicht. Diesen Untersuchungen reihen wir die unsrigen an.

Um Wiederholungen zu vermeiden, wird nicht noch einmal auf die ausgedehnte Literatur eingegangen, sondern auf die Arbeit der Kinderklinik verwiesen.

Das Material der Kinderklinik erstreckte sich über die Zeit von 1908 bis 1926. Der erste Teil (1908—1918) wurde von *Lange* veröffentlicht und umfaßt nur mit Protojodurat und Hg behandelte Fälle. Die Behandlung setzte teilweise erst nach dem ersten Lebensjahr ein.

Der zweite Teil, *Scheer-Stieler* (1919—1926), enthält nur die als Säuglinge im ersten Lebensjahr behandelten Kinder. Die Nachuntersuchungen dieser Reihe beziehen sich auf Kinder im Alter von 2—6 Jahren.

Wir selbst haben in unserer Arbeit alle syphilitisch infizierten Kinder aufgenommen, die vom Jahre 1908—1926 in unserer Klinik zur Beobachtung oder Behandlung kamen. Ferner kamen noch eine Anzahl Fälle aus den Jahren 1895 bis 1907 hinzu. Von diesen alten Jahrgängen waren die Krankengeschichten nicht mehr vollzählig vorhanden. (Ein Teil war durch einen Brand vernichtet worden.)

Außer den Kindern mit kongenitaler sind auch die mit akquirierter Syphilis zusammengestellt und zum Vergleich herangezogen worden.

---

[1]) Jahrb. f. Kinderh. 1927. Bd. 115.

Während die Kinderklinik (*Scheer-Stieler*) in erster Linie die Wirkung der starken Behandlung auf den Geisteszustand der Kinder untersuchte, haben wir unsere Beobachtungen auch auf die körperlichen Eigenschaften der behandelten und unbehandelten Kinder ausgedehnt, haben Vergleiche angestellt über die frühzeitig und spät eingesetzte Behandlung der kongenital und post partum erkrankten Kinder.

Das Material der Hautklinik umfaßt 422 Fälle mit Lues congenita und 21 Kinder mit akquirierter Syphilis, zusammen 443 Fälle. Rechnen wir die 292 Fälle der Kinderklinik noch dazu, so erhalten wir die Zahl 735. Hierbei sind jedoch eine Anzahl Kinder doppelt gezählt, nämlich solche, die erst in der einen, später in der anderen Klinik aufgenommen wurden, ferner die Kinder, welche von der Hautklinik wegen Infektionskrankheiten nach der Kinderklinik verlegt werden mußten. Es handelt sich um 33 derartige Fälle. Nach Abzug derselben erhalten wir als Gesamtzahl unseres Beobachtungsmaterials *702 Fälle.*

Diese 702 Fälle verteilen sich auf die Jahre wie folgt:

In den Jahren von 1908—1926 kamen an Kindern mit Lues congenita zur Aufnahme:

Jahrgang	Aufnahmen Hautklinik	Aufnahmen Kinderklinik	Aufnahmen beider Kliniken zusammen
1926	19	—	19 [1])
1925	10	19	26
1924	12	30	41
1923	17	19	31
1922	14	30	37
1921	25	32	55
1920	18	29	46
1919	15	13	28
1918	30	8	32
1917	32	14	42
1916	18	25	39
1915	20	13	33
1914	7	8	15
1913	14	19	33
1912	14	12	26
1911	22	9	31
1910	25	6	31
1909	13	6	19
1908	30	—	30
Zusammen	355	292	614 [1])
Dazu von den Jahren 1895—1907	67		67
Zusammen	422	zusammen Fälle	681 Lues congenita
dazu	21	Fälle mit akquirierter Lues	21
Zusammen	443		

Gesamtzahl des vorliegenden Materials: **702**

[1]) Korrigiert! Die letzte Zahlenreihe mußte korrigiert werden, da eine Anzahl Kinder (zus. 33) in beiden Kliniken zur Behandlung kam.

Wenn die Kinderklinik in ihrer Statistik feststellt, daß die Luesaufnahmen in den einzelnen Jahren in erheblich weiten Grenzen schwanken, einen deutlichen Gipfel in den Kriegsjahren 1916/17 und eine weitere stärkere Erhebung 1921 bis 1925 zeigen, so sehen wir, daß in der Gesamtstatistik diese Erhebungen beträchtlich ausgeglichen werden.

Dagegen stimmt die Beobachtung mit unseren Zahlen überein, wonach sich eine Abnahme der Säuglingslues vorerst in Frankfurt a. M. nicht erkennen läßt.

Mortalität.

Die Mortalität in der Kinderklinik beläuft sich bei den von *Lange* angeführten Fällen der Jahre 1908—1918 auf 67%. (Die Statistik umfaßt genau 100 Fälle.) In den Jahren 1918—1926 starben nach *Scheer-Stieler* von 170 Säuglingen 100 = 58%.

Von unseren 422 Kindern mit Lues congenita kamen 174 ad exitum. Die Mortalität beträgt also bei uns nur 41%. Diese Zahlen geben ein falsches Bild, da ein Teil unserer Kinder zur Kinderklinik verlegt wurde, wenn sich Komplikationen, wie Masern, Diphtherie usw., zu dem Grundleiden gesellten. Davon kam eine beträchtliche Anzahl dort ad exitum, ohne daß wir davon Kenntnis erhielten. Die Mortalität ist tatsächlich also höher, als es auf den ersten Blick den Anschein hat. Wir versuchten deshalb die Mortalität bei beiden Kliniken zusammen festzustellen.

Von den 681 Kindern mit Lues congenita *beider* Kliniken kamen ad exitum 340, das sind 50%. Auch diese Zahl ist zu niedrig, da die erwähnten Verlegungen nach der Kinderklinik auch hierbei nicht alle einbegriffen sind. Die Kinder wurden dort in den meisten Fällen in den Infektionsabteilungen untergebracht und laut *Scheer-Stieler* nur zum Teil in der Luesstatistik mitgezählt.

Wir können also nur feststellen, daß die Gesamtmortalität der an Lues congenita erkrankten Kinder *über* 50% beträgt.

Wie aus folgender Tabelle ersichtlich, ist ein großer Teil der Kinder an Pneumonie zugrunde gegangen, wobei allerdings die primäre Ursache in der Grundkrankheit und der dadurch bedingten Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Organismus zu suchen ist.

Als *Todesursachen* wurde bei den verstorbenen Kindern festgestellt:

Es starben an	In der Hautklinik	In der Kinderklinik	Zusammen
Pneumonie	51	59	110
Meningitis	3	2	5
Lebensschwäche	4	2	6
Enteritis	1	0	1
Erweichungsherd im Gehirn	1	0	1
Enzephalitis	1	0	1
Kollaps nach der Injektion	1	0	1
Lues	7	30	37
Diphtherie	0	1	1
Lungenödem	0	1	1
Hydrozephalus	0	2	2
Tuberkulose	0	1	1
Peritonitis und Pericarditis	1	1	2
Erysipel	0	1	1
Ohne Angabe der Todesursachen	104	67	161
Zusammen	174	167	341

Über die Erkrankungen der inneren Organe geben die Sektionsprotokolle Aufschluß. Von den in der Hautklinik gestorbenen luetischen Kindern liegen 80 Sektionsprotokolle des Dr. *Senckenberg*schen Patholog. Instituts, Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. *B. Fischer-Wasels*) vor.

Bei 80 zur Sektion gelangten Kindern mit Lues congenita waren folgende syphilitische Erkrankungen der inneren Organe festgestellt:

Milzvergrößerung	bei	30	Kindern
Feuersteinleber	„	15	„
Miliare Lebergummen	„	9	„
Gummen in der Lunge	„	1	„
Pneumonia alba	„	2	„
Osteochondritis luet.	„	32	„
Herzgummen	„	3	„
Nephritis interst. gummos.	„	1	„
Cystitis gummosa	„	1	„
Gummen in den Nebennieren	„	2	„

Exantheme.

Von den 422 Kindern mit Lues congenita hatten insgesamt 230 syphilitische Ausschläge nach Art der Exantheme im Sekundärstadium Erwachsener. Hiervon sind 119 ad exitum gekommen, während 111 am Leben blieben. Es sind also über 50% dieser Kinder gestorben. Die Zahlen deuten auf eine hohe Mortalität der Kinder mit syphilitischen Ausschlägen und stehen im Widerspruch mit der in der Literatur geäußerten Vermutung, daß Lues congenita-Fälle *mit* Exanthemen weniger bösartig ver-

laufen, als solche ohne Exantheme mit alleinigem Befallensein der inneren Organe oder des Zentralnervensystems. Dies gilt zunächst nur in bezug auf die Mortalität.

Serologische Untersuchungen.

Die Ergebnisse der serologischen Untersuchungen zeigen folgendes Bild: Von 165 angestellten Blutuntersuchungen nach *Wassermann* fielen 140 = 85 % positiv aus, davon 97 bei lebend gebliebenen Kindern und 43 bei gestorbenen. Negativ waren 25 Fälle, wovon 20 am Leben blieben, während 5 starben.

Über die Liquoruntersuchungen liegen nicht genügend Ergebnisse vor.

Die Behandlung.

Die Behandlung an der Hautklinik war keinem strengen Schema unterworfen. Während in den früheren Jahren hauptsächlich Hg-Präparate in Anwendung kamen, wurde nach der Salvarsaneinführung auch zu diesem Medikament übergegangen. In den letzten Jahren wurde vielfach Wismut verwendet. Aber auch heute wenden wir noch neben Salvarsan und Wismut weiter Quecksilber an.

Die *Quecksilberbehandlung* bestand meistens in Schmierkuren mit Ungt. cinereum. Je nach dem Alter des Kindes wurden 30—36 Einreibungen zu 0,5—1,0—2,0 vorgenommen. Außerdem kamen Sublimatbäder in Anwendung und Hg-Salicylinjektionen.

Salvarsan, meist Neosalvarsan (Silbersalvarsan fast nur bei größeren Kindern) wurde dosiert 0,045—0,075—0,10—0,15 allmählich steigend, bei größeren Kindern entsprechend höher. Zusammen zirka 1,0—2,0 Gramm intravenös. Danach Pause von 4—6 Wochen und erneute Kur. Die Anzahl der Kuren richtete sich nach dem Verlauf und den Symptomen und sollte wenigstens drei sein.

Wismut haben wir in den letzten Jahren bei den Kindern gerne angewendet, da es meist sehr gut vertragen wurde. In der Hauptsache spritzten wir Casbis (hergestellt von Cassella der Farben I. G.) intraglutäal. Dosierung 0,2—0,5—1,0 je nach dem Alter. Zusammen 5,0—10,0 für eine Kur.

Bei Kindern mit schweren Erscheinungen wählten wir mitunter zuerst Quecksilber oder Wismut, wenn wir durch Salvarsaninjektionen eine starke *Herxheimer*sche Reaktion befürchteten. Auch bei diesen Kindern gehen wir nach Möglichkeit bald zu Salvarsan über. Ferner kommen Hg und Bi in Betracht,

wenn die intravenösen Salvarsaninjektionen technisch nicht ausführbar sind. Bei der Wahl des Medikamentes ziehen wir aber auch andere Punkte in Betracht: Allgemeinzustand, Verlauf usw. Bei moribund eingelieferten oder desolaten Fällen sahen wir von einer spezifischen Behandlung ab.

Über die Stärke der Behandlung geben die nachfolgenden Zahlen Aufschluß, wobei allerdings nur die absoluten Zahlen berücksichtigt wurden. Die Behandlungsstärke im Verhältnis zum Alter des Kindes und die Verteilung auf die einzelnen Kuren finden wir unter den angeführten Einzelfällen.

In den wenigsten Fällen konnte die Behandlung und Beobachtung der Kinder vorschriftsmäßig durchgeführt werden, da die Eltern die Kinder nicht regelmäßig zur Nachuntersuchung bzw. Behandlung brachten. Häufig wurden die Kuren gegen ärztlichen Rat abgebrochen. In anderen Fällen allerdings wurden die Kinder vom Jugendamt beaufsichtigt und uns vorschriftsmäßig zugeführt.

Die Einteilung der Behandlungsstärke haben wir nach Möglichkeit der Einteilung von *Pese* und der hiesigen Kinderklinik angepaßt. Die mit Wismut behandelten Fälle haben wir als weitere Untergruppe eingeschoben.

Behandlungsstärke	Lebend	Gestorben	Zusammen
0 Unbehandelt	50	69	119
I a Fast nicht behandelt, gerade Behandlung begonnen (nur Hg unter 10,0 Ungt. cin.)	37	73	110
I b Nur mit Hg behandelt (mindestens 10,0 Ungt. cin)	71	25	96
I c Mit Wismut (oder Wismut und Hg)	9	1	10
II Mit Salvarsan oder kombiniert behandelt (Salvarsan bis 1,0)	35	6	41
III Stark behandelt mit Salvarsan oder kombiniert (über 1,0 Salvarsan)	46	0	46
Zusammen	248	174	422

Die Behandlungserfolge.

Am wichtigsten, gleichzeitig aber auch am schwierigsten ist die Feststellung der Behandlungserfolge. Die Abheilung luetischer Erscheinungen läßt keinen Schluß auf den wirklichen Stand der Krankheit zu. Hier können wir uns ein Urteil nur bilden, wenn die behandelten Fälle über Jahre hinaus beobachtet werden. Dazu besteht aber nur selten die Möglichkeit. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß wir nicht nur das Medikament selbst und die Dosierung zu berücksichtigen haben, sondern auch die Art der Verabreichung, den Zeitpunkt der

ersten Behandlung, die Pause zwischen den Kuren usw. Kurz, es ließ sich bei den vorliegenden Fällen kein einheitliches Schema finden, wonach wir unsere Behandlungserfolge statistisch erfassen konnten. Wir zogen es deshalb vor, die zur Nachbeobachtung gelangten Fälle einzeln zu werten und dann erst aus der Summe der Einzelergebnisse ein Urteil zu fällen.

Die Nachuntersuchungen.

Zur Anstellung unserer Nachuntersuchungen mußten wir die in den Krankengeschichten geführten Patienten in die Klinik bestellen. Es ist verständlich, daß von den vielen Patienten, die vor Jahren bei uns in Behandlung waren, nur ein kleiner Teil erreichbar war. Die Schwierigkeit war um so größer, je länger die Behandlung zurücklag. Gerade diese Fälle waren aber für uns besonders wichtig. Einige Kinder konnten wir durch das Jugendamt erreichen. In einigen Fällen mußten wir uns mit den brieflichen Mitteilungen begnügen, so bei den Patienten, die inzwischen nach anderen Städten verzogen waren. Auch Ärzteberichte konnten wir mitunter verwerten. Endlich waren einige Kinder über mehrere Jahre in unserer Behandlung geblieben. Der Verlauf war in den Krankengeschichten festgelegt worden, so daß wir auch diese Fälle zu unserer Statistik heranziehen konnten.

Alle die Patienten, die nicht persönlich zur Nachuntersuchung kamen, von denen wir nur Mitteilung hatten, sind unter „Bemerkungen" besonders bezeichnet.

Die Nachuntersuchungen selbst wurden derart vorgenommen, daß wir den äußeren Befund feststellten, nach Möglichkeit die inneren Organe untersuchten, ferner die Blutuntersuchung nach Wassermann und Meinicke vornahmen. In einigen Fällen ließen wir auch die Augen von der Universitätsaugenklinik (Direktor: Prof. *Schnaudigel*) untersuchen. Die Untersuchungen wurden von Herrn Oberarzt Dr. *Metzger* ausgeführt. Leider vergrößerten die Patienten häufig die Schwierigkeiten, indem sie genauere Untersuchungen ablehnten. Aus dem gleichen Grunde liegen nicht genügend Liquoruntersuchungen vor.

Von 39 zur Nachbeobachtung gelangten Patienten mit Lues congenita (also ohne die Fälle mit akquirierter Lues) waren:

a) persönlich in unserer Klinik erschienen	25
b) laut Krankengeschichte mehrere Jahre beobachtet	7
c) zur Untersuchung anderer Ärzte gelangt, von denen Bericht zukam	1
d) Berichte von den Eltern oder Pflegeeltern zugesandt	6
	39

Von 21 Kindern mit akquirierter Lues kamen zur Nachuntersuchung 5. Zusammen haben wir demnach eine Übersicht über 44 Fälle. Dies zu den 36 Fällen der Kinderklinik hinzugerechnet, ergibt *80 Fälle*.

Bei den 44 zur Nachbeobachtung der Hautklinik gelangten Patienten erstreckten sich die *Nachbeobachtungszeiten* über:

1—3	Jahre	bei	13	Fällen
4—6	„	„	15	„
7—9	„	„	5	„
10—12	„	„	9	„
13	„	„	1	„
18	„	„	1	„
	Zusammen		44	Fälle

Erste Untersuchung und Behandlung.

Patient	Alter Jahre	Erscheinungen	Behandlung	Verlauf
Fall 1. Paul W.	4	Papulöses Exanthem. Plaques muqueuses auf den Tonsillen.	1 Schmierkur mit Ungt. ciner. 30 × 0,5, zus. 15,0.	Die äußeren Erscheinungen heilen ab.
Fall 2. Otto B.	15	Keratitis parenchym. Gumma im Rachen. Wa.R. +	Hg-Behandlung und 1 Inj. Neosalvarsan 0,45. 7 Jahre später: 12 Spritzen Neosalvarsan	Die Entzündungen heilen ab. Angebliche Besserung des Allgemeinbefindens nach den Spritzen.
Fall 3. Emilie T.	3	Papeln an der Zunge und an den Genitalien. Wa.R. +	1 Schmierkur mit Ungt. cin., zus. 60,0, und Neosalv. 3 × 0,075 zus. 0,225.	Äußere Erscheinungen abgeheilt.
Fall 4. Leonhard R.	2	Papeln am Gesäß. Wa.R. +	1. Kur: Ungt. ciner., zus. 23,0. 4 Jahre später: 2. und 3. Kur beim Hausarzt mit Neosalvarsan u. Wismut. Nach mehreren Jahren Hg-Kuren.	Äußere Erscheinungen heilen ab. Wa.R. bleibt positiv.
Fall 5. Emma T.	13	Plaques auf der Tonsillen. Wa.R. + M.R. +	1. Kur: Ungt. cin. 60,0. 2. Kur: Ungt. cin. 60,0 und Neosalvarsan 0,15. 3. Kur: Ungt. cin. zus. 120,0. Neosalvars. zus. 3,0. 4. Kur: 12 Hg Inj.	Alle Erscheinungen nach der Behandlung abgeheilt. Wa.R. —
Fall 6. Maria R.	7	Erodierte Papel am Anus. Plaques an der Zunge. Wa.R. +	1. Kur (unbekannt womit): ½ Jahr vor dieser Untersuchung. 2. Kur: Neosalv. 8 × 0,15, 1 × 0,075, zus. 1,275, und Ungt. cin. zus. 36,0.	Erscheinungen abgeheilt.
Fall 7. Conrad B.	1½	Hydrozephalus, Sattelnase. Papeln am After. Plaques muqueuses auf den Tonsillen. Wa.R. +	1. Kur: Ungt. cin. zus. 11,0. 10 Jahre später: Wismutkuren.	Erscheinungen abgeheilt.
Fall 8. Anna H.	3½	Geistig und körperlich zurückgeblieben. Wa.R. + Wa.R. im Liquor neg.	Behandlung unbekannt.	

Nachuntersuchungen.

Alter Jahre	Jahre nach der ersten Unterg.	Klinische Erscheinungen	Geisteszustand	Soziales	Bemerkungen
21½	18	Ulzerierte Gummen am Mons pubis. Wa.R. +. M.R. + Frische Gonorrhöe.	Normal.	Beruf: Metzger. Später bei d. Eisenbahn an der Gepäckausgabe tätig.	
28	13	An einem Auge Iris operiert, da Pupille trüb. Wa.R. +. M.R. +	Normal.	Verheiratet. 1 gesundes Kind. Beruf: Schlosser. Verrichtet schwerste Arbeit.	
15	12	Angeblich angeborener Herzfehler (obj. Befund fehlt). Sonst o. B. Wa.R. +. M.R. +	Normal. In der Schule mäßig, sonst rege.	Schülerin.	
14	12	Ohne Erscheinungen. Körperlich gut gebaut. Wa.R. +	Geistig sehr rege, lernt sehr gut.	Mittelschüler.	
25	12	Keine äußeren Erscheinungen. Kräftiges, gesundes Aussehen. Wa.R. —. M.R. —	Normal.	Mutter von 2 gesunden Kindern. Keine Fehlgeburt.	Bei der Geburt des Kindes Wa.-R. im Retroplazentarblut neg.
17	10	Keine Krankheitserscheinungen.	Normal, „nervös".		Bericht der Mutter.
11½	10	Keine Krankheitserscheinungen. Kein Hydrozephalus. Wa.R. +	Normal.	Schüler.	
13	10	Keine körperlichen Erscheinungen. Strabismus. Wa.R. —. M.R. —	Geistig sehr zurück. Leicht erregbar, zanksüchtig.	Unter Aufsicht des Jugendamts.	

Erste Untersuchung und Behandlung.

Patient	Alter	Erscheinungen	Behandlung	Verlauf
Fall 9. Willi P.	5 W.	Rotbraune Papelkränze an den Extremitäten und Glutäen. Papel am l. Mundwinkel. Wa.R. —	Ungt. cin. 30 × 0,5 zus. 15,0 8 Jahre später: Ag Salv. 4 × 0,1 = 0,4. Sulf. Salv. 2 × 0,1, 1 × 0,2, insges. 0,8 Salvarsan 1 Jahr später: Neosilber-Salvarsan zus. 4,2. 4 Mon. später: Silbersalvarsan zus. 0,75	Erscheinungen heilen ab. Wa.R. + Nach 8 Jahren Wa.R. +
Fall 10. Rudolf F.	7 J.	Plaques an beiden Mundwinkeln. Wa.R. + 6 Jahre später: Makulo-papulo-pustul. Exanthem am Körper, Handflächen und Fußsohlen. Geistig zurückgeblieben. Wa.R. +	Als Kind von ½ Jahr 2 Hg-Schmierkuren. Nach 6½ Jahren: 3. Kur: kombiniert zus. Ungt. cin. 60,0. Neosalvarsan 7 × 0,15 = 1,05. 4. Kur: Ungt. cin. 13,0, Neosalvarsan zus. 0,6 (unvollständig). 5. Kur: Ungt. cin. 60,0. Neosalvarsan zus. 2,4. 6. Kur: Hg-Salicyl. zus. 0,46. Neosalvars. zus. 0,3 7. (Kur unvollständig). Kur: Silbersalvarsan 1,4.	Äußerliche Erscheinungen heilen ab. Wa.R. bleibt + Der geistige Zustand bessert sich nicht.
Fall 11. Erich K.	4 M.	Nässende Papeln am After. Rhagaden am Mund. Schniefen. Wa.R. +	Ungt. cin. 30 × 0,5 zus. 15,0	Erscheinungen heilen ab. WaR. bleibt + 5 Jahre später Keratitis parenchymatosa. (Wird seit dieser Zeit in der Augenklinik behandelt.)
Fall 12. Else E.	11 M.	Papeln am After. Wa.R. +	Ungt. cin. 30 × 0,5, zus. 15,0. Neosalvarsan 0,3.	Erscheinungen heilen ab. Wa.R. bleibt + 5 Jahre später: Periostitis luet (?), Keratitis und Iritis luetica. Wa.R. +. Fl.R. ±
Fall 13. Ernst K.	2¾ J.	Wa.R. + Olympische Stirn. Sattelnase.	1. Kur: Ungt. cin. 30 × 5 = 15,0 2. Kur: Neosalvars. 0,275 Ungt. cin 1,5	Wa.R. zeitweise —
Fall 14. Benno H.	3 J.	Wa.R. +	Silbersalvarsan zus. 2,05	Wa.R. —

Nachuntersuchungen.

Alter Jahre	Jahre nach der ersten Unterg.	Klinische Erscheinungen	Geisteszustand	Soziales	Bemerkungen
10	10	Keine äußerlichen Erscheinungen quoad luem. Hutchinson'sche Schneidezähne. Leber und Milz o. B. Wa.R. —	Macht im allgemeinen ganz intelligenten Eindruck. Mitunter unmotiviertes Lachen. Ungebührliches Betragen. Stiehlt. Zanksüchtig. Unmanierlich gegen die anderen Kinder und Mädchen.		Laut Krankengeschichte.
16 7/4	9 3/4	*Klinischer Befund:* An einer akuten Nierenentzündung in der Kinderklinik gestorben. Außerdem Erysipel am Rücken. *Sektionsbefund:* Ausgedehnte knotige Regeneration der Leber (nach akuter Atrophie ?). Luet. Leberzirrhose? mit Regeneration). Großer chronischer Milztumor. Stauungsnieren? Eitrig-fibrinöse Peritonitis. *Eitrige Meningitis cerebrospinalis.*	Progressive Paralyse.	War Angehöriger der Landesheilanstalt.	Laut Krankengeschichte.
9 1/2	9	Reste der überstandenen Hornhauttrübung (siehe Verlauf). Wa.R. +	Begabter Schüler. Geistig rege.	In der Schule ein Jahr zurück durch die Augenerkrankung.	
9	8	Keratitis abgeheilt. Augen o. B. Keine äußerlichen Erscheinungen. Wa.R. vor einiger Zeit + (siehe Verlauf).	Geistiger Zustand dem Alter entsprechend. Lernt gut. „Flatterhaft".	Schülerin.	
11	8	Olympische Stirn. Milz nicht vergrößert. Leber 1 1/2 Finger unter dem Rippenbogen palpabel. Wa.R. +. M. +	Geistig etwas zurück. Entspricht ungefähr dem Alter von 8 Jahren.	Mäßiger Schüler.	
9	6	Kräftiger Junge.	Normal. In der Schule gut. „Nervös".		

Erste Untersuchung und Behandlung.

Patient	Alter	Erscheinungen	Behandlung	Verlauf
Fall 15. Frieda G.	2 M.	Makulöses Exanthem, Papeln an der Fußsohle. Wa.R. —. Fl.R. ±	Sublimatbäder. 5 Hg-Schmierkuren, davon 3 Kuren mit 30 × 0,5 = 15,0. 2 Kuren mit 25 × 0,5 = 12,5, insgesamt 8,5.	Alle Erscheinungen abgeheilt. Wa.R. 6 × negativ.
Fall 16. August S.	3 J.	Hydrozephalus, Sattelnase. Keine Hauterscheinungen. Wa.R. +	Ungt. cin. 4,0. Nach 4 Jahren 3 Kuren zu 12 Spritzen (Medikament?).	
Fall 17. Frieda A.	3 J.	Hypertrophische Papeln perianal. Wa.R. +	1. Kur: unbekannt. 2 Jahre später: 2. Kur: Wismut 1,9. 3. Kur: Wismnt 4,7. Neosalvarsan 2,4.	Luetische Erscheinungen heilen ab. Wa.R. 2 × negativ.
Fall 18. Helene W.	½ J.	Stark anämisches schwächliches Kind. An den Zungenrändern leichte Epitheltrübungen. Wa.R. +	1. Kur: Ungt. cin. 0,5 × 30 = 15,0 Neosalv. zus. 0,8. 2. Kur: Ungt. cin. 0,5 × 14 = 7,0 Neosalv. 1 × 0,05. 3. Kur: Neosalvarsan zus. 2,055. 4. u. 5. Kur: Wismut 9,5 und 9,8.	Wa.R. bleibt positiv. Nach der letzten Kur negativ.
Fall 19. Paul P.	13 J.	Osteomyelitis u. Knochentuberkulose. Scrofuloderm. Keine luetischen Erscheinungen sichtbar. Wa.R. +. Fl.R. ±	Silbersalvarsan 3,1	Wa.R. — And. Fl.R. —
Fall 20. Auguste K.	2 M.	Papeln am Gesäß. Ozaena.	Ungt. cin. zus. 16,5.	Wa.R. —
Fall 21. Walter W.	8½ J.	Wa.R. +	1. u. 2. Kur: Hg-Schmierkuren. 3. Kur: Ag-Salv. zus. 2,15. Nach 4 Jahren: 4. Kur: Wismut 15,0. 5. Kur: Neosilbersalvars. 3,0.	Wa.R. —
Fall 22. Ernst G.	1 J.	Rhagaden, Plaques auf den Tonsillen. Coryza syphil. Wa.R. +	Wismut zus. 1,05. Später noch 3 Kuren, unbekannt womit.	
Fall 23. Elsa R.	5 J.	Perforation am harten Gaumen. Wa.R. +	2 Schmierkuren zu je 15,0.	Wa.R. — Befund unverändert.

Nachuntersuchungen.

Alter Jahre	Jahre nach der ersten Unterg.	Klinische Erscheinungen	Geisteszustand	Soziales	Bemerkungen
6	6	Guter Allgemeinzustand. Keine luetischen Erscheinungen. Wa.R. angeblich vor längerer Zeit negativ.	Geistig zurück. Spricht wenig und schlecht.	Vorerst von der Schule 1 Jahr zurückgestellt wegen der geistigen Minderwertigkeit.	
9	6	Körperlich normal gebaut. Verlangsamte Körperbewegungen. In der letzten Zeit angeblich besser.	Keine deutlichen Ausfälle. Lernt mittelmäßig.	Im Waisenhaus. Vom Jugendamt beaufsichtigt.	Mitteilungen durch das Waisenhaus und die Pflegeeltern.
9	6	Sehr gut entwickeltes Kind. Größer und stärker als die Altersgleichen. Keine Erscheinungen.	Lernt im allgemeinen gut.	Schülerin. Bei Pflegeeltern.	Bericht der Pflegeeltern.
6½	6	Normal entwickeltes Mädchen. Etwas blaß. Keine Erscheinungen. Wa.R. —	Dem Alter entsprechend.	Wird vom Jugendamt regelmäßig zur Behandlung geschickt und beaufsichtigt.	
19	5½	2 Fisteln von einer Hüftgelenkseiterung. (Oesteomyelitis.) Wa.R. +	Intelligenter junger Mann. Entmutigt durch seine Leiden, insbesondere die Tuberkul.	Versicherungsbeamter. Arbeitsunfähig durch die Tuberkulose.	
6½	6½	Angedeutete Sattelnase. Wa.R. + Sonst ohne Erscheinungen.	Dem Alter entsprechend.		Laut Krankenblatt.
14½	6	Gut gebaut. Keinerlei luetischen Erscheinungen. Wa.R. —. M.—.	Dem Alter entsprechend.	Schüler.	
5	4	Mittlere Größe. Nicht sehr kräftig. Ohne Erscheinungen.	Dem Alter entsprechend.		
10	5	Perforation am Gaumen. Wa.R. — Sattelnase. Außerdem rhachitische Knochenveränderungen.			Laut Krankenblatt.

Erste Untersuchung und Behandlung.

Patient	Alter	Erscheinungen	Behandlung	Verlauf
Fall 24. Helene G.	3 M.	Ausgedehntes papulöses syphylitisches Exanthem an Extremitäten, Rumpf und Gesicht. Schlechter Allgemeinzustand. Wa.R. +. Fl.R. ++	Ungt. cin. 8 × 0,5 = 4,0 ausgesetzt wegen Di. Danach eine weitere Schmierkur kombiniert mit Neosalvars. (Kinderklinik). Nach einer Pause Sublimatbäder und Neosalvarsan. (Genauere Dosierung fehlt.)	Nach den Kuren alle Erscheinungen abgeheilt. Wa.R. —
Fall 25. Käthe G.	9 J.	Hypertrophische Plaques an der Zunge und auf dem Uvula. Makulöses, z. T. annuläres Exanthem. Wa.R. +	Wismut 13 × 0,2 zus. 2,6 g.	Wurde gebessert zur ambulanten Weiterbehandlung entlassen.
Fall 26. Alfons K.	17 J.	Periostitis tibiae und Ulzerationen am Unterschenkel.	Mehrere Kuren mit Hg und Salv. (Keine genauen Angaben.)	Erhält nach 4 Jahren weitere Injektionen m. Neosalvarsan zus. 5,4 und Hg-Salizyl. 0,8, Jodkali 120,0. Wa.R. vor dieser Behandlung positiv, danach negativ.
Fall 27. Auguste R.	4 J.	Zur Zeit keine Erscheinungen. Wa.R. +	Schmierkur 0,5 × 44 zus. 22,0.	
Fall 28. Hans S.	1 J.	Wa.R. +	Mehrere Hg- und Wismutkuren beim Hausarzt. 2 Jahre später in der Klinik Wismut 1,2.	
Fall 29. Helene M.	13½ J.	Arthritis (luetica?) des Kniegelenks. Wa.R. +. Fl.R. +	Neosalvarsan 4,05. Wismut zus. 7,0. Kombiniert.	Wa.R. —
Fall 30. Emma S.	8 J.	Keratitis parenchym. Wa.R. +	1. Kur: Ungt. cin. 72,0, Neosalvarsan 1,35. Nach 1½ Jahren: 2. Kur: Hydr salic. 0,425. Neosalvarsan 1,95. 3. Kur: Sulfoxsalv. 1,7, Silbersalvarsan 1,0. 4. Kur: Silbersalv. 2,45. 5. Kur: Silbersalv. 3,95.	Augenerscheinungen heilen ab. Die Wa.-R. wird von der 4. Kur ab negativ und bleibt bei 4 Untersuchungen negativ.
Fall 31. Margarete H.	4	Wa.R. +	1. Kur: Wismut 6,0. 2. Kur: Wismut 7,5. 3. Kur: Wismut 2,6. (unvollständig.)	Die Eltern haben die Behandlung abgebrochen, da das Kind von den Spritzen nervös wurde.

Nachuntersuchungen.

Alter Jahre	Jahre nach der ersten Untersg.	Klinische Erscheinungen	Geisteszustand	Soziales	Bemerkungen
5	5	Kind in mittlerem Körperzustand. Keine Erscheinungen von S. der Lues. Wa.R. —. M.R. — Abgeheilte Tuberkulosepleuritis. Hilusdrüsentuberkulose.	Geistig zurück. Spricht schlecht. Lacht plötzlich und unmotiviert. Bettnässer.	Vom Jugendamt beaufsichtigt und zur Erholung fortgeschickt.	
13	4	Keine äußerlichen Erscheinungen. Sehr kräftig und groß.	Normal.		Bericht des Vaters.
21	4	Nierenförmige Ulzerationen an der Vorderseite des Unterschenkels. Narben am harten Gaumen. Wa.R. +, nach weiterer Behandlung Wa.R. —		Schlosser.	Laut Krankenblatt.
8	4	Radialisparese. Glossitis interstitialis. Pupillen different. Starr auf Licht und Konvergenz.	Juvenile Paralyse. Wa.R. —		Laut Krankenblatt.
5	4	Normale Größe. Äußerlich o. B. Wa.R. —. M.R. —	Lebhafter Junge. Keine Zeichen von Intelligenzdefekt. Bettnässer.		
17	3½	Kniegelenk o. B. Mitunter schmerzhaft. Kräftiger Allgemeinzustand. Wa.R. — M.R. +++	Geistig normal. Häufig Schwindelanfälle.	Arbeiterin in einer Schuhfabrik.	
11	3	Keratitis abgeheilt. Wa.R. —		Schülerin.	Laut Krankenblatt.
7	3	Normale Größe. Äußerlich keine Erscheinungen.	Sehr intelligentes Kind, gehört zu den besten Schülerinnen.	Schülerin.	Bericht des Vaters und des behandelnden Arztes.

Erste Untersuchung und Behandlung.

Patient	Alter	Erscheinungen	Behandlung	Verlauf
Fall 32. Peter D.	5¾ J.	Strabismus convergens. Wa.R. + Geistig zurück.	1. Kur: Silbersalvarsan zus. 2,0 und Wismut zus. 10,0. 2. Kur: Wismut 10,0. 3. Kur: Wismut 10,0. 4. Kur: Silbersalv. 0,075. Neosalvarsan 1,225. 5. Kur: Wismut 2,1. Neosalvarsan 1,225.	Wa.R. von der 4. Kur an negativ.
Fall 33. Irmgard K.	3 M.	Makulo-papulöses syphilitisches Exanthem. Milz u. Leber deutlich palpabel. Wa.R. +. S.G. +	1 Kur: Schmierkur u. Neosalvarsan zus. 1,435. 2. Kur: 11 Sublimat-Inj. u. Neosalvars. 1,8. 3. Kur: Wismut 8,2. 4. Kur: Wismut 6,1.	Wa.R. von der 3. Kur an negativ.
Fall 34. Hilde F.	einige Tage	Pemphigus syphiliticus. Wa.R. +. Schniefen, Sattelnase, Milztumor.	Neosalvar. 0,885. 4 Sublimatinj. Ungt. cin. 7,5. Einige Wochen später: Wismut 4,8. Wismut 5,45.	Alle Erscheinungen heilen ab. Wa.R. wird negativ und bleibt es.
Fall 35. Erich S.	1½ J.	HypertrophischePapeln am Anus. Trepon. pallid. +++. Wa.R. +	Wismut 0,8, Neosalvarsan 2,02.	Erscheinungen heilen ab. Das Kind wird lebhafter. Wa.R. bleibt positiv.
Fall 36. Willi S.	8 J.	Wa.R. +. Sonst keinerlei Erscheinungen.	Wismut 15 Inj. (wieviel?)	
Fall 37. Philipp R.	9 J.	Periostitis und Arthritis luetica. Wa.R. +. M.R. +++	1. Kur: Neosalvarsan zus. 2,525, dazu Wismut 1,8. 2. Kur: Neosalvars. 1,45.	Die Beschwerden lassen nach. Die Erscheinungen an den Knochen und Gelenken bilden sich zurück.
Fall 38. Arthur F.	14 J.	Kräftiger Junge. Wa.R. +. M.R. +++ Liq. Wa.R. — (Ein Bruder leidet an juveniler Paralyse.)	4 Kuren. Insgesamt: 3 × 4,0 Salvarsan. 2 × 10,0 Wismut.	Blutbefund wechselnd.
Fall 39. Alwin S.	2 M.	Pemphigus syphiliticus. Papeln an den Fußsohlen. Trepon pallid. im Nasensekret +	Mehrere Kuren in der Kinderklinik mit groß. Salvarsandosen.	Erscheinungen heilten ab.

Nachuntersuchung.

Alter Jahre	Jahre nach der ersten Untersg.	Klinische Erscheinungen	Geisteszustand	Soziales	Bemerkungen
8	2¼	Keine sichtbaren luetischen Erscheinungen. Wa.R. —. M.R. — Strabismus conv.	Geistig zirka 2 Jahre zurück.		
2	2	Sattelnase. Strabismus conv. Wa.R. mehrmals —			
2¼	2¼	Keinerlei luetische Erscheinungen. Rhachitische Knochenveränderungen. Wa.R. —	Für ihr Alter geistig sehr rege.	Wird regelmäßig vom Jugendamt zur Behandlung gebracht.	
3	1½	Keine sichtbaren Erscheinungen. Körperlich gut entwickelt. Wa.R. + M.R. ±	Für sein Alter normal. Bettnässer.		Wird noch behandelt.
9	1	Körperlich normal gebaut. Wa.R. —. M. —	In der Schule nicht gut. Nicht intelligent, aber kein geistiger Defekt.	Schüler.	
10	1	Knie fast geheilt. Wa.R.?	Dem Alter entsprechend.	Schüler.	Wird noch behandelt.
15½	1½	Kräftiger Junge. Keinerlei luetische Erscheinungen. Wa.R. —	Intelligenter Junge.	Besucht die Handelsschule.	
1¼	1	Parese eines Beines, wahrscheinlich nach spinaler Kinderlähmung. Wa.R. — Meinicke R. —			

Ergebnisse der Nachuntersuchungen.

Die 39 zur Nachuntersuchung erschienenen Fälle wurden in 4 Gruppen eingeordnet.

Gruppe 1. Patienten ohne körperliche und geistige Erscheinungen der Syphilis:

Insgesamt 9 Fälle (Nr. 5, 18, 21, 28, 30, 33, 34, 36, 38).

Bei diesen Patienten waren sämtliche Erscheinungen der Syphilis abgeheilt und in der Zwischenzeit nicht mehr wieder gekommen. Bei allen war der ursprünglich positive Blutbefund nach *Wassermann* und *Meinicke* negativ geworden. Der geistige Zustand war normal.

Von den 9 Fällen waren 2 mit Wismut bzw. Bi + Hg, die übrigen 7 waren alle mit großen Mengen Salvarsan behandelt worden. Die Kuren waren nach Vorschrift durchgeführt worden.

(6 weitere Fälle (Nr. 6, 16, 17, 22, 25, 31) sind ohne Krankheitserscheinungen. Es fehlt jedoch bei ihnen das Ergebnis der Blutuntersuchungen. Die Angaben bei diesen Fällen sind auch sonst unvollkommen; daher wurden sie zunächst unberücksichtigt gelassen.)

Gruppe 2. Patienten, bei denen noch Zeichen der Syphilis vorhanden oder in der Zwischenzeit aufgetreten waren:

(In Klammern die Fälle, die außer positivem Blutbefund keine Erscheinungen hatten.)

Insgesamt 16 Fälle (Nr. 1, 2, [3], [4], [7], 10, 11, 12, 13, [19], [20], 23, 26, 27, [29], [35]).

Von den 16 Fällen wurden 12 mit Hg oder mit Hg und ganz kleinen Mengen Neosalvarsan (nicht über 0,3 Gesamtmenge), oder mit Hg, und nach Unterbrechungen von 4—6—10 Jahren auch noch mit Salvarsan behandelt.

Von den 4 mit größeren Mengen Salvarsan behandelten Fällen machten zwei je eine Kur im Alter von 13 Jahren durch, der dritte erst mit 17 Jahren; beim vierten wurde die Behandlung nach der ersten Kur abgebrochen.

Wir finden also bei dieser Gruppe im Gegensatz zur ersten nur mit Hg oder mit ganz geringen Mengen Salvarsan behandelte Fälle, oder unvollkommene oder verschleppte Kuren.

Gruppe 3. Fälle mit Störungen des Geisteszustandes:

Insgesamt 9 Fälle (Nr. 10, 27, 8, 15, 24, 13, 32, 9).

Juvenile Paralyse	2	Patienten
Geistig sehr zurück	3	„
Geistig etwas zurück	2	„
Minderwertig	1	„

Bei den beiden Fällen mit juveniler Paralyse waren Schmierkuren gemacht worden, bei dem einen 6½ Jahre später *nach* Ausbruch der Geistesstörung eine starke Salvarsanbehandlung.

3 weitere hatten gleichfalls Quecksilberbehandlung, einer davon auch noch 0,275 Salvarsan dazu, ein anderer 8 Jahre später Salvarsan in großen Dosen. Bei einem Kind (Nr. 32) wurde mit der starken Salvarsanbehandlung erst begonnen, als bereits geistige Störungen zu verzeichnen waren. Ein Fall war ohne nähere Angaben.

Wir stellen diesen Patienten die nächste Gruppe gegenüber:

Gruppe 4. Patienten mit normalem Befund des Geisteszustandes:

Insgesamt 25 Patienten (Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 28, 29, 31, 34, 35, 36, 37, 38).

Es wurden davon behandelt:

1. mit großen Mengen Salvarsan 14 Fälle, also über die Hälfte;
2. mit Hg und kleinen Salvarsanmengen 2;
3. mit Quecksilber alleine 3;
4. mit Wismut alleine 3;
5. mit Bi und Hg 2;
6. mit Bi und weiteren nicht bekannten Medikamenten 1.

Wir können also bei diesen letzten Angaben zumindest feststellen, daß die Salvarsanbehandlung auf die geistige Entwicklung der Kinder nicht schädlich gewirkt hat.

Vergleichen wir aber Gruppe 4 mit Gruppe 3, so sehen wir zahlenmäßig weit günstigere Resultate bei den mit großen Salvarsanmengen behandelten Fällen, in Übereinstimmung mit den Resultaten von *Scheer-Stieler.*

Bei den Patienten der Gruppe 1 ohne Krankheitserscheinungen, weder körperlichen noch geistigen, noch positiven Blutbefunden, waren von 9 sieben mit großen Salvarsanmengen, die beiden anderen mit Wismut behandelt worden.

Ihnen gegenüber stehen die 16 Fälle der Gruppe 2, bei denen noch geistige oder körperliche Zeichen der Syphilis vorhanden waren. 12 davon waren mit Hg allein oder mit Hg und ganz kleinen Mengen Neosalvarsan oder mit Hg und erst nach mehrjährigen Unterbrechungen auch mit Salvarsan behandelt worden.

Die erworbene Syphilis der Kinder.

Die Zusammenstellung der Fälle mit im Kindesalter erworbener Syphilis ist aus mehreren Gründen von Bedeutung. Zunächst ist die Feststellung interessant, ob die akquirierte Syphilis bei Kindern, bei denen die Abwehrkraft des Organismus eine andere ist als bei Erwachsenen, sich von dem Krankheitsverlauf der Erwachsenensyphilis unterscheidet. In der Literatur ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß bei Kindern mit erworbener Syphilis eine schlechtere Prognose zu stellen ist als bei Erwachsenen.

Andererseits ist aber auch der Vergleich wichtig zwischen der Syphilis congenita und acquisita infantum.

Die Fälle von akquirierter Syphilis bei Kindern sind nicht häufig. Wir besitzen in den Krankengeschichten von 1908—1926 20 Fälle, ferner noch einen aus dem Jahre 1902, zusammen also 21 Fälle.

Unter den 21 Kindern waren 13 Mädchen und 8 Jungen.

Das Alter der Kinder betrug				
2	Jahre	bei	2	Kindern
4	„	„	1	„
7	„	„	1	„
8	„	„	3	„
9	„	„	3	„
10	„	„	4	„
11	„	„	2	„
12	„	„	3	„
13	„	„	1	„
14	„	„	1	„
	Zusammen		21	Kinder.

Über die Art der Ansteckung erhalten wir folgende Aufschlüsse:

Ein 8jähriger Junge hat angeblich a paederasto per coitum per anum die Syphilis akquiriert.

Ein 12jähriges Mädchen gab an, von ihrem Vetter, der auf Urlaub zurückgekommen sei, vergewaltigt worden zu sein, während die Mutter abwesend war.

Bei drei Kindern hatten Vater und Mutter Syphilis.

Bei drei weiteren war nur bei der Mutter, bei einem nur beim Vater die Syphilis sicher festgestellt.

Von einem 14jährigen Mädchen mit Lues II war zu gleicher Zeit die Mutter in Behandlung, außerdem eine 10jährige und eine 8jährige Schwester, alle mit Sekundärerscheinungen. Eine Schwester von 16 Jahren war frei von luetischen Erscheinungen.

Von einer anderen Familie hatten wir in Behandlung ein 8 Jahre altes Mädchen mit Sekundärerscheinungen. Zu gleicher Zeit den Bruder von 11 Jahren mit einem syphilitischen Primäraffekt am Penis. Eine Schwester von 17 Jahren hatte ebenfalls luetische Erscheinungen.

Bei einem Jungen von 8 Jahren war „Familieninfektion“ ohne nähere Angaben verzeichnet.

Bei drei Kindern wurde die Familie als gesund befunden, bei zwei weiteren bestand der Vermerk „Infektionsquelle unbekannt“.

Vier Krankengeschichten von Kindern mit akquirierter Syphilis waren ohne Angaben über die Art der Übertragung.

An Krankheitserscheinungen wiesen diese Kinder auf:

Primäraffekte. Vier Fälle, davon aber nur zwei sicher:

1. 11jähriger Junge mit P.A. am Präputium;
2. 2jähriges Mädchen mit P.A. auf der r. großen Labie;
3. 11jähriger Junge mit P.A.? am vierten Finger links, außerdem pustulöses Syphilid am ganzen Körper;
4. 4 Jahre altes Kind mit P.A.? an der Zungenspitze, außerdem papulöses Exanthem und Plaques muqueuses der Mundschleimhaut.

Sekundärerscheinungen wiesen insgesamt 18 Fälle auf.

Von diesen hatten:		
	universelles Exanthem	11
	Plaques muqueuses	12
	Alopecia specifica	4
	Leukoderma colli	4
	Hypertrophische Papeln	10

Treponem. pallid. waren nachgewiesen bei fünf Fällen.

Von 17 serologischen Untersuchungen nach Wassermann fielen sämtliche positiv aus.

Die *Behandlung* der Kinder mit akquirierter Syphilis wurde im Prinzip vorgenommen wie bei den Erwachsenen. Die Dosierung wurde selbstverständlich dem Alter angepaßt. Vorgeschrieben waren nach Aufkommen der Salvarsanbehandlung wenigstens drei Kuren mit diesem Medikament. Zwischen den Kuren 4—6 Wochen Pause. Die Weiterbehandlung war abhängig von den Symptomen der Krankheit. Ähnlich wie bei den Lues congenita-Fällen wurde auch bei diesen Kindern die Behandlung meist vorzeitig von seiten der Patienten abgebrochen.

Es waren mit Salvarsan über 1,0 behandelt worden: 14 Fälle, davon mit Neosalvarsan 7, mit Silbersalvarsan ebenfalls 7. Bei 8 von diesen Patienten wurde außerdem noch Hg, bei 1 noch Wismut verwendet.

3 weitere Fälle wurden mit einer Injektion Salvarsan 606 behandelt. 3 mit Quecksilber (davon erhielt einer noch 0,525 Neosalvarsan). Ein Kind bekam nur Bi.

Nachuntersuchungen der Kinder mit akquirierter Syphilis.

Von den 21 Kindern erschienen zur Nachuntersuchung 5. Bei dreien betrug die Nachbeobachtungszeit 10 Jahre, bei einem 4 und einem anderen 2 Jahre.

Erste Untersuchung.

Patient	Alter Jahre	Erscheinungen	Behandlung	Verlauf
1. Rosa E.	8	Erodierte Papeln an den Labien und am After. Plaques muqueuses auf den Tonsillen, Alopecia spezifika. Wa.R. +	Kombiniert: Ungt. cin. 38,0. Neosalvarsan 1,05.	Erscheinungen abgeheilt. Nach 7 Jahren WaR. —. Sonst keine Untersuchungen oder Behandlungen in der Zwischenzeit.
2. Heinrich E. (Bruder der vorherigen).	12	Syphilitischer Primäraffekt am inneren Präputialblatt. Indolente Leistendrüsenschwellung. Wa.R. +	Kombiniert; Ungt. cin. 36,0. Neosalvarsan 2.0.	Wa.R. — nach der Kur. Äußerliche Erscheinungen abgeheilt.
3. Heinz F.	3	Alopecia specifica. Wa.R. +	1. Kur: Ungt. cin. 30×1,0 zus. 30,0. Neosalvarsan 10×0,15 zus. 0,8. 2. Kur: Ungt. cin. 30,0 Neosalvarsan 5 Inj. zu 0,075 und 0,15, zus. 0,6. 3. Kur: Ungt. cin. 22,0 Silbersalvarsan 2 Inj. zu 0,025, 1 Inj. zu 0,05, zus. 0,1.	Sämtliche Erscheinungen abgeheilt. Wa.R. nach der ersten Kur negativ und von da an dauernd negativ. Die Kuren erfolgten in Abständen von 4 Monaten.
4. Minna S.	13	Hypertrophische nässende Papeln am Genitale. Papeln am Hals. Leukoderma colli. Universelles Exanthem. Plaques muqueuses auf den Tonsillen. Wa.R. +	1. Kur: 12 Inj. Bismogenol zus. 11,5. Anschließend: 2. Kur: Silbersalvarsan zus. 2,1. 3. Kur: Ag.-Salv. 2,15. 4. Kur: Wismut 12,5. 5. Kur: Wismut 15,5. 6. Kur: Wismut 6,4.	Alle Erscheinungen heilen ab. Wa.R. 5× —. M.R. 1× während der Behandlung wieder schwach positiv, dann aber immer negativ.
5. Robert S.	8	Plaques muqueuses. Hypertrophische Papeln an dem Genitale. Leukoderma colli? Wa.R.?	Eine Kur mit Silbersalversan zus. 1,5.	Äußerliche Erscheinungen abgeheilt. Wa.R. —. Kuren gegen ärztlichen Rat nicht fortgesetzt.

Nachuntersuchung.

Alter Jahre	Jahre nach der ersten Unters.	Klinische Erscheinungen	Geisteszustand	Soziales	Bemerkungen
18	10	Keinerlei luetische Erscheinungen. Vor 3 Jahren Lungentuberkulose (abgeheilt). Asthenischer Habitus.	Sehr rege. Macht durchaus intelligenten Eindruck.		
22	10	Keine Krankheitserscheinungen. Fühlt sich subjektiv sehr wohl und gesund.	Normal.	Ist tätig als Kaufmann und Mechaniker.	Patient war nicht zu bewegen, sich persönlich vorzustellen, sondern ließ uns durch seine Schwester (vorgenannte Patientin) Bericht zugehen.
7	10	Keine Symptome der überstandenen Syphilis. Augen (Untersuchung d. Augenklinik): Narbe auf der Hornhaut, Konjunktivitis, Fundus o. B. Wa.R. —. M.R. —	Sehr lebhafter Junge. Lernt gut, besonders gut im Rechnen.	Volksschüler.	
18	4	Äußerlich ohne Erscheinungen. Innere Organe o. B. Normal gebaut. Wa.R. —. M.R. —	Dem Alter entsprechend.		
10	2	Keine äußerlichen Erscheinungen. Wa.R. + M.R. + + +	Dem Alter entsprechend.	Vater Schuhmacher.	Die Eltern lehnen jede weitere Behandlung ab.

Auch diese 5 Patienten wurden in einer Tabelle zusammengestellt und gaben folgendes Bild.

Wir stellen bei den angeführten Fällen also fest, daß von den 5 Patienten 4 ohne Symptome sind und negativen Blutbefund aufweisen. Zwei davon haben mehrere starke Kuren mit Salvarsan und Quecksilber bzw. Wismut gemacht. Die beiden anderen je eine kombinierte Salvarsan-Quecksilberkur.

Der fünfte Patient endlich ist ohne äußerliche Erscheinungen, der Blutbefund war jedoch positiv. Die Kur bestand in Salvarsan 1,5. Die Behandlung wurde von den Eltern abgebrochen.

Als Resultat können wir bei den Kindern mit akquirierter Syphilis also feststellen, daß die Prognose nicht schlecht ist, nicht schlechter jedenfalls als bei Erwachsenen, dagegen günstiger als bei Kindern mit Lues congenita.

Auch bei der akquirierten Syphilis glauben wir, für eine starke Salvarsanbehandlung stimmen zu müssen, eventuell kombiniert oder abwechselnd mit Wismut oder auch Quecksilber.

Zusammenfassung.

An einem Material von 422 Fällen mit Lues congenita und 21 Kindern mit Lues acquisita wurden Beobachtungen und Vergleiche bezüglich der Krankheitserscheinungen, Mortalität, Behandlung und Behandlungserfolge angestellt. Die Untersuchungen wurden denen der hiesigen Universitätskinderklinik *(Scheer-Stieler)* angereiht, womit ein Gesamtmaterial von 702 Fällen geschaffen wurde.

Es erschienen zur Nachuntersuchung 44 Patienten. (Die Kinderklinik [Dir.: Prof. *Mettenheim*] verfügt über 36 nachuntersuchte Fälle, insgesamt also 80 Fälle.)

Wir stellten hierbei fest:

1. Die körperlichen Erscheinungen heilten besser ab nach starker Behandlung mit Salvarsan oder Salvarsan + Hg oder + Bi, als nach Hg-Behandlung allein.

2. Eine schädliche Wirkung der starken Salvarsanbehandlung auf die geistige Entwicklung konnten wir nicht feststellen, eher das Gegenteil.

3. Die Prognose der Lues acquisita ist bei Kindern nicht ungünstiger als bei Erwachsenen.

4. Die Prognose bei der Lues congenita ist ungünstiger als bei der Lues acquisita infantum.

Literaturbericht.

Zusammengestellt von Priv.-Doz. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

XVII. Verletzungen, Vergiftungen, Mißbildungen, Geschwülste.

Gliom und Vorderkammer. Von *K. Velhagen.* (Univ. Augenklinik Freiburg, Prof. *Axenfeld.*) Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 77. 1926. Beilage S. 76.

Die bekannten Fälle von Vorderkammermetastasierung des Glioms sind in einer Tabelle vereinigt; sie erfolgt durch die Uvea, durch die Pupille oder von der Iris her bei Gliom der Pars iridica retinae. Zwei Fälle von pupillarer Metastierung werden beschrieben. Begünstigende Momente für das Zustandekommen einer Vorderkammerbesiedelung sind Glaukom, Glaskörperverflüssigung und Trauma. Treibende Kräfte sind die biologischen Potenzen des Tumors, die Augenbewegungen, die Körperstellungen, die Molekularbewegung und die durch den Zellzerfall verursachten osmotischen Störungen. Gliom in der Vorderkammer des Auges indiziert die sofortige Enukleation. *Werner Bab* (Berlin).

Lymphosarcomes abdominaux avec des metastases cranio-faciales masque chloromateux. (Abdominale Lymphosarkome mit Schädelknochenmetastasen unter dem Bilde der Chlorome.) Von *Volpe* und *Bloise.* Arch. de méd. des enfants. Bd. 30. Heft 2. Februar 1927.

Ein drei- und ein vierjähriger Knabe, deren Photographien veröffentlicht werden, erkrankten mit multiplen Tumoren des Schädels. Bei einem von ihnen protrusio bulbi. Milz und Leber vergrößert, zunehmende Kachexie, Tod nach vier Monaten. Histologisch wurden die Geschwülste als Lymphosarkome erkannt, die nicht nur viszerale und Drüsenmetastasen gebildet haben, sondern auch die flachen Knochen (Schädel, Rippen, O. ileum) befallen haben. Durch die Schädelknochenmetastasen wurde das klinische Bild der Chlorome hervorgerufen. Eine Unterscheidung war möglich durch wiederholte Untersuchung des Blutbildes (beim Chlorom findet man eine qualitative Veränderung, Myelozyten) und durch Untersuchungen der Pulpazellen der Neoplasmen. Überdies wurden Milz- und Knochenmarkpunktionen zur Sicherung der Diagnose herangezogen.

Herta Götz.

XVIII. Säuglings- und Kinderfürsorge, Hygiene, Statistik.

Neue Forschungsergebnisse über die Verbreitung der Tuberkulose und ihre Bedeutung für die Tuberkuloseverhütung in der Praxis. Von *Franz Hamburger.* Klin. Woch. 1927. S. 68.

Erwiderung. Von *Bruno Lange.* Klin. Woch. 1927. S. 68.

Hamburger versucht durch eigene klinische Beobachtung die überragende Bedeutung der unmittelbaren Tröpfcheninfektion zu beweisen.

Lange weist an den Beispielen *Hamburgers* und anderer Kliniker nach, daß die Staubinfektion mit größerer Wahrscheinlichkeit als Übertragungsmodus anzusehen ist. *Kochmann.*

Diphtherieprobleme. Von *Rudolf Degkwitz.* Klin. Woch. 1926. S. 2289.

Die Zwangsläufigkeit der Infektion besteht innerhalb des europäischen Kulturkreises (bis auf engumschriebene Ausnahmebezirke) für die An-

steckung mit Diphtheriebazillen genau so wie für Masern und Keuchhusten. Das Infektionsalter liegt um so tiefer, je schlechter die Wohnungsverhältnisse. Die Diphtherie nimmt nur insofern eine Ausnahmestellung ein, als bei ihr die Infektion in der Mehrzahl der Fälle nur zu einer unterschwelligen Reaktion führt. Aber auch diese bewirkt in der Regel volle humorale Immunität. Warum zu gewissen Zeiten epidemieartig gehäufte oberschwellige Reaktionen auftreten, ist noch nicht geklärt. Die Durchseuchung der Bevölkerung muß auch zu diesen Zeiten auf der Höhe sein, da auch zu Epidemiezeiten in der überwiegenden Mehrzahl Kinder erkranken. Verf. sieht die Ursache der Diphtherieepidemien in einer Mutation des Erregers, für die er freilich keinen Grund anzugeben vermag. In der aktiven Schutzimpfung sieht er den einzig wirksamen Schutz vor künftigen Epidemien. *Kochmann.*

Leitsätze über Erholungsfürsorge. Von *Arthur Schloßmann.* Klin. Woch. 1927. S. 960.

Verf. wendet sich gegen die kostspielige Verschickung von Kindern in entlegene Gebiete, solange ein großer Teil der bedürftigen Kinder von der Erholungsfürsorge nicht bedacht werden kann. Die finanzielle Lage der Gemeinden erlaubt heute nur eine örtliche Erholungsfürsorge, die auch für weitaus die meisten völlig ausreichend ist. Die Entfernung der Erholungsstätte vom Wohnort soll höchstens 10 km betragen. Die Kinder müssen Tag und Nacht dort untergebracht sein. In der Erholungsfürsorge müssen erzieherische und pflegerische Kräfte nebeneinander wirken. Soolkuren sind im allgemeinen überflüssig. Anhäufungen von Kindern zu Hunderten und Tausenden sind unbedingt zu vermeiden. *Kochmann.*

Über das Erziehungsbedürfnis des Kindes. Von *F. Göppert.* Klin. Woch. 1927. S. 1194.

Unveränderter Abdruck eines in der Zeitschrift für Kinderheilkunde erschienenen Aufsatzes des kürzlich verstorbenen Pädiaters. Eine Fülle wertvoller Anregungen lohnen die Lektüre. *Kochmann.*

Die psychoanalytische, individualpsychologische und klinische Betrachtungsweise als Grundlagen der Heilpädagogik. Von *A. Homburger.* Klin. Woch. 1927. S. 1265.

Verf. hält alle drei Methoden für wertvoll, aber die erste bei dogmatischer Anwendung für gefährlich, die zweite in ihrem Grundgedanken nicht für originell. Erfreulich ist die Erkenntnis, daß „neben aller wissenschaftlichen Bemühung die schlichte Instinktsicherheit einer reifen und klaren mütterlichen Persönlichkeit ihren Platz behält. *Kochmann.*

Brauchen wir Sportplätze oder Wohnungen und Krankenhäuser? Von *Fritz von Gutfeld.* Klin. Woch. 1927. S. 1151.

Die Forderung, besonders ausgestattete Sportplätze zu bauen, hat nur unter zwei Bedingungen Berechtigung: 1. wenn zur Pflege von Leibesübungen besondere Vorrichtungen, wie sie ein Stadion oder ein „eigentlicher" Sportplatz bieten, unbedingt notwendig wären, und 2. wenn wir in Deutschland genügend Geldmittel zur Verfügung hätten. Beide Bedingungen sind zur Zeit nicht erfüllt. Insbesondere ist es notwendig, alle vorhandenen Geldmittel für den Wohnungsbau zu reservieren. Es ist ein

Irrtum, zu glauben, daß Sportbetätigung an sich die Erkrankungshäufigkeit so herabsetzen könnte, daß der Aus-und Neubau von Krankenhäusern dadurch sich erübrigen würde. *Kochmann.*

Medizinalstatistische Übersicht. Von *Karl Freudenberg.* Klin. Woch. 1927. S. 1262.

Für den Pädiater ist folgende Tabelle von großem Interesse: Rückgang der Sterblichkeit an akuten Kinderkrankheiten 1924 gegen 1913 (die von 1913 gleich 100 gesetzt).

Alter	Scharlach	Masern und Röteln	Diphtherie	Keuchhusten
0—1	21	16	65	73
1—2	15	16	46	68
2—3	17	14	49	64
3—5	12	15	48	57
5—10	13	16	25	—
10—15	21	—	14	—

Kochmann.

Die Veranschaulichung in der Hilfsschule. Von *W. Eliasberg.* Zeitschrift für pädagog. Psychologie, exper. Pädagog. und jugendkundl. Forschung. Jahrg. 27. Nr. 3. S. 134—143. 1926.

Die Abstraktionstheorie des Referenten (Psychologie und Pathologie der Abstraktion, Beiheft 35 der Ztschr. f. angew. Psychologie, Leipzig 1925) wird zum Verständnis der Struktur des Schwachsinns herangezogen. Der primäre synthetische Beachtungsvorgang verläuft in zwei Abstraktionsrichtungen, nämlich zum konkreten Gegenstand und zur abstrakten Idee. Beiden ist ursprünglich beim Kinde und dauernd beim Schwachsinnigen, das Biologisch-Konkrete, nämlich das Ichnahe, entgegengesetzt. Das im philosophischen Sinne Konkrete, nämlich, der gegebene Gegenstand, ist entwicklungspsychologisch gleichfalls abstrakt. Das „synthetisch-ideelle Objekt", das durch Abstraktion entsteht, ist also für die Psychologie zu bestimmen, sowohl als konkreter Gegenstand wie als abstrakte Idee.

Da der Schwachsinnige sich in seiner Gegenstandsauffassung nicht über die Ichnähe zu erheben vermag, ist die bloße Veranschaulichung keineswegs geeignet, seinen Defekt auszugleichen. Sie stößt ihn vielmehr im besten Falle noch mehr in seine biologische Konkretion hinein. Eine Reihe bekannter pädagogischer Methoden, z. B. die didaktische Frage, werden kurz in ihrer Bedeutung für den Unterricht in der Hilfsschule gestreift. Besonders wertvoll ist die Abstraktion durch *Ausbreitung im Personenkreise* (Ach). Die im lebendigen Zusammenhang der Klassengemeinschaft stehenden Inviduen bereichern sich gegenseitig durch ihre eigene Lebenserfahrung.

Auf Grund der Untersuchung über die *Arbeit des Kindes* wird dargetan, daß die Einwendung gegen die Veranschaulichungsmethode keineswegs die Arbeitsschule in ihrer Bedeutung für die Schwachsinnigenbildung trifft. Die Einsicht in die Struktur des Schwachsinns, mit welcher oft Sonderbegabungen verbunden sind, muß dazu führen, die Hilfsschule immer selbständiger in ihrem Lehrplan zu gestalten, sie immer weniger als Torso der Normalschule aufzubauen. Das soziale Temperament vieler Schwachsinnigen muß besonders gepflegt werden. Autoreferat.

I. Allgemeines, Anatomie, Physiologie, allgemeine Pathologie und Therapie.

Ein kombiniertes Eisen-Kalkpräparat. Von *M. Schießl.* Klin. Woch. 1926. S. 2287.

Empfehlung des Aegrosans für die Behandlung der Anämien im Kindesalter. *Kochmann.*

Das Silberkrystalloid Transargan. Von *Hermann Lewinsky.* Klin. Woch. 1926. S. 2212.

Transargan — $Ag_2S_6O_9Na_4 \cdot 2H_2O$ — hat sich besonders in der Behandlung der Gonorrhöe der kleinen Mädchen bewährt. Ein besonderer Vorzug ist seine Farblosigkeit, wodurch die Beschmutzung der Wäsche vermieden wird. *K chmann.*

Zur Chininbehandlung des Keuchhustens mit Solgensyrup. Von *E. Maurer,* Univ.-Kinderpoliklinik München. Med. Klin. 1927. Nr. 20.

Das Präparat enthält 0,2 g-% Chininum muriaticum im Sirup des Tolubalsams gelöst und Verbindungen des Kalium- und Kalziumsulfoguajacolicum. Die Tagesdosis ist 2 mal ein Kaffeelöffel. Günstige Resultate. *W. Bayer.*

Über Myosalvarsan, ein schmerzlos intramuskulär und subkutan injizierbares Salvarsanpräparat. Von *W. Kolle,* Chemother. Forschungsinstitut, Frankfurt a. M. D. m. W. 1927. Nr. 12.

Das Myosalvarsan ist ein Formaldehyd-Sulfit-Salvarsan. Intramuskulär oder subkutan injiziert verursacht es keine Schmerzen, setzt keine Infiltrate, resorbiert sich schnell und ist dem Neosalvarsan in seiner Wi kung gleichwertig. Die Dosen sind die gleichen wie bei dem Neosalvarsan. An der Frankfurter Hautklinik ist das Myosalvarsan in großem Umfange mit gutem Erfolge erprobt worden. *W. Bayer.*

Kalkabsorption vom Darm beim Menschen. Von *G. H. Roe* und *S. Kahn.* Journ. amer. med. Ass. Vol. 88. Nr. 13. S. 981.

Um die Kalkresorption zu prüfen, verfolgten Verf. die Blutkalkkurve nach Zufuhr von Kalksalzen. — Die Kalkbestimmungen erfolgten stündlich durch 10—14 Stunden nach der Kalkzufuhr. Versuche mit Kalziumlaktat ergaben, daß nach peroraler Zufuhr von 5 g dieser Substanz der Blutkalkgehalt im Durchschnitt um 80% zunimmt. Sie untersuchten ferner den Einfluß verschiedener Nahrungsstoffe (Milch, Eiweiß, Kohlenhydrate) auf die Kalkabsorption. — Dabei ergab sich, daß die Kalkabsorption durch die Zufuhr der erwähnten Nahrungsstoffe wesentlich herabgesetzt wird. — Verf. erklären dies mit der Abnahme der Löslichkeit der Kalksalze im Darm durch den Einstrom alkalischer Verdauungssäfte. *Schiff*-Berlin.

Kalziumkarbonat und Kalziumbikarbonat. Von *J. W. Williams* und *Chucka.* Journ. amer. med. ass. Vol. 89. Nr. 6. 1927. S. 445.

Verff. bestimmten die [H·] von $CaCO^3$-Suspensionen im Wasser sowohl bei Gegenwart, wie auch bei Fehlen von Kohlensäure. Der PH einer gesättigten Kalziumkarbonatlösung ist 8,8. In Gegenwart von genügender CO_2 PH 6. Eine Alkalisierung des Magensaftes durch Kalziumkarbonat ist sonst nicht zu befürchten. *Schiff*-Berlin.

Anorganischer Blutphosphor. Von *E. M. Koch* und *M. H. Cahan*. Amer. journ. dis. of childr. Vol. 34. Nr. 2. 1927. 187.

Die Untersuchungen wurden an Ratten ausgeführt, die z. T. mit normaler, z. T. mit rachitiserzeugender Kost ernährt wurden.

Befunde: Der anorganische Phosphor des Blutes bei 6 Wochen alten Ratten, die die Kontrollnahrung erhielten, beträgt 8—10 mg-%, bei den ausgewachsenen Tieren 4—5 mg-%. Bei rachitiserzeugender Kost haben junge Ratten 2,3—3 mg Phosphor, ausgewachsene Tiere 1,6—1,8 mg Phosphor im Blute. Durch Bestrahlung wird der Phosphorgehalt des Blutes bei den jungen Ratten nicht gesteigert. Zufuhr von Lebertran führt zu einem Anstieg des Blutphosphors bei jungen Ratten, die rachitiserzeugende Kost erhielten (P = 4,3—5,4 mg-%), bei den reifen Tieren werden die Blutphosphorwerte normal. Wenn jungen Ratten bestrahltes Cholesterin verfüttert wird, so entwickelt sich keine Rachitis. Trotzdem ist der anorganische Phosphorgehalt des Blutes nicht höher als bei solchen Tieren, die die rachitiserzeugende Kost ohne aktiviertes Cholesterin bekamen. Denselben Phosphorwert haben junge Ratten, die zur Grundnahrung nichtbestrahltes Cholesterin erhalten. Bei diesen entwickelte sich aber die Rachitis. Bemerkenswert ist, daß Ratten die bestrahlte Olein- oder Palmitinsäure, oder bestrahltes Tyroxin, erhielten, denselben Blutphosphorwert aufwiesen wie jene, die bestrahltes Cholesterin erhielten; trotzdem wurden sie rachitisch. *Die Versuche zeigen also, daß niedrige Blutphosphorwerte und ebensolche für Ca bestehen können, obwohl weder röntgenologisch noch histologisch Rachitis nachgewiesen werden kann.* *Schiff*-Berlin.

Ricerche sul fosforo nel sangue in alcuni stati morbosi dell' infanzia. (Untersuchungen über den Blutphosphorgehalt bei einigen Krankheitszuständen des Kindesalters.) Von *A. Laurinsich*-Neapel. La Pediatria 1927. S. 913.

Untersuchungen an 25 gesunden Kindern ergaben einen Mittelwert von 4,84 mg-% Phosphor im Blute.

Bei 25 Kindern mit Adenoiden fand sich ein Mittelwert von 3,19 mg-% (5,1—2,4).

Beim Mongolismus, Myxödem und bei Oppenheimscher Krankheit war der Phosphorwert im Blute erniedrigt.

Besonders grazile Kinder ohne Krankheit zeigten keine Verminderung des Phosphors im Blute. *K. Mosse.*

Phosphatbestimmung in wenigen Tropfen Serum. Von *Th. Brehme* und *E. M. Lepski*. Klin. Woch. 1927. S. 1905.

Man braucht für jede Bestimmung nur 0,12 ccm Serum. Kolorimetrische Methode mit Ferrozyankalium und Strychninmolybdat. Einzelheiten müssen im Original nachgelesen werden. *Kochmann.*

Zur Kenntnis des Cholesterinstoffwechsels. Von *H. Beumer*. Klin. Woch. 1927. S. 1749.

Im Stoffwechselversuch beim Säugling wird nachgewiesen, daß injiziertes Cholesterin innerhalb von 4 Tagen quantitativ mit dem Stuhl wieder ausgeschieden wird. *Kochmann.*

L'indossiluria nell' infanzia. (Indikanurie in der Kindheit.) Von *G. Halfer*-Padua. Riv. d. Clin. Ped. 1927. S. 801.

Bestimmungen des Indikans als Indorubin mit der Methode von Bouma:

1. Gesunde Kinder: Brustkinder scheiden kein Indikan im Urin aus, gesunde Kinder bis zu 18 Monaten bei künstlicher Ernährung nur selten. Der physiologische Indikanspiegel im Urin von Kindern unter 12 Jahren übersteigt nicht 0,00075—0,0008 g in 100 ccm Urin. Zwischen Alter und Indikanausscheidung besteht kein Parallelismus.
2. Es kann nicht bestätigt werden, daß bei jeder Darmerkrankung die Indikanausscheidung erhöht ist. Bei Tuberkulosen war die Indikanausscheidung regelmäßig stark erhöht, so daß der Verf. meint, daß bei Fehlen von Darmerkrankungen und Vorhandensein eines positiven Pirquet eine Indikanausscheidung über 1 mg immer für einen aktiven tuberkulosen Prozeß spricht.

Bei den eigentlichen Infektionskrankheiten ist der Indikanspiegel des Urins immer etwas erhöht, eine erhebliche Erhöhung findet sich nur bei Fällen von Rachendiphtherie. Bei Nieren-, Herz- und Nervenerkrankungen waren die Befunde wenig konstant. *K. Mosse.*

Über orthostatische Wasserretention. Von *Seyderhelm* und *Goldberg*. Univ.-Kinderklinik Göttingen. D. m. W. 1927. Nr. 31.

Im 4-Stundenversuch wurde bei gesunden Personen nach immer gleicher Flüssigkeitszufuhr die renale und extrarenale Flüssigkeitsausscheidung im Liegen und Stehen verglichen. Es fand sich, wie schon bekannt, sowohl bei gewöhnlichem Trinkwasser als auch bei Pyrmonter Salzwasser eine bedeutend geringere Ausscheidung im Stehen. Am Blutwassergehalt zeigt sich kein unterschiedliches Verhalten. Die Resorptionsverhältnisse vom Darm aus sind also die gleichen. Zur Erklärung dieser orthostatischen Wasserretention werden reflektorische Vorgänge angenommen, die die renale und extrarenale Wasserausscheidung in gleichem Sinne beeinflussen.

W. Bayer.

Über den Einfluß von Thymus und Thyreoidea bei verschiedener (H·) auf die Lebensdauer von Kaulquappen. Von *Kurt Scheer* und *B. Berchtold*. Klin. Woch. 1926. S. 2205.

Die toxische Wirkung von Thyreoidextrakt auf junge Kaulquappen nimmt mit steigender Azidität, die von Thymusextrakt mit steigender Alkalisierung der Nährflüssigkeit zu. *Kochmann.*

Wachstumsbeschleunigende Wirkung der Milchsäure. Von *H. Vollmer*. Klin. Woch. 1927. S. 1806.

Ratten der 5.—7. Lebenswoche, die täglich 0,1—0,2 g Milchsäure zur Nahrung erhielten, nahmen erheblich schneller als die gleichaltrigen Kontrolltiere an Gewicht zu. *Kochmann.*

Tuberkulosediagnostik beim Kinde. Von *K. Dunham*. Journ. amer. med. ass. Vol. 89. Nr. 17. 1927. 1413.

Verf. vertritt die Ansicht, daß ein jedes Kind mit einer Anamnese, die auf erfolgte Tuberkuloseinfektion schließen läßt, wenn Temperatursteigerung

und Pulsbeschleunigung bestehen und der Ernährungszustand nicht auf der Höhe ist, „potentiell tuberkulös" ist, und als Tuberkulose behandelt werden muß. Im übrigen nur längst Bekanntes. *Schiff*-Berlin.

Tuberkulose des Kindes. Von *Gittings*, Lathrop-Anderson. Journ. amer. med. ass. Nr. 17. 1927. 1715.

Der Ernährungszustand spielt bei der Tuberkuloseempfänglichkeit eine wesentliche Rolle. Große Bedeutung wird dem Nahrungsfett — Vitamin-A-Wirkung — für die Tuberkuloseresistenz zugeschrieben. Immerhin konnte dies im Tierversuch nicht verifiziert werden.

Prognose. Nach Ansicht von französischen Autoren spielt prognostisch die Zeitdauer zwischen Infektion und Auftreten der Tuberkulinreaktion eine gewisse Rolle. Bei massiver Infektion ist sie kurz, bei geringer Infektion lang. Erstere gibt eine schlechtere Prognose als die letztere.

Therapie. Wenn Fieber Bettruhe, fettreiche Nahrung, Luft und Licht. Tuberkulintherapie wird abgelehnt. Pneumothorax. Ein Versuch kann mit Kalksalzen unternommen werden, während die Sanocrysinbehandlung gefährlich ist. *Schiff*-Berlin.

II. Ernährungsphysiologie, Diätetik und Milchkunde, Vitamine.

Über den Anschlagswert und über Nährschäden bei einseitiger Verfütterung von Hühnerei. Von *E. Friedberger*, Forschungsinstitut Berlin-Dahlem. D. m. W. 1926. Nr. 42.

In früheren Arbeiten konnte der Verf. zeigen, daß der Anschlagswert (= die zur Sättigung notwendige Nahrungsmenge bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Gewichtskurve) einer gemischten Kost außerordentlich abhängig ist von der Erhitzungsdauer und zwar derart, daß der Anschlagswert mit der Dauer der Erhitzung sinkt. Bei der weiteren Prüfung der Befunde hat sich gezeigt, daß die physikalische Zustandsänderung der Eiweißkörper in der Nahrung durch die Erhitzung die Hauptursache für die Verminderung des Anschlagwertes ist. Die Tierversuche wurden an Ratten angestellt. Verwandt wurden frische Hühnereier, teils roh, teils Dotter allein und Eiweiß allein, teils die einzelnen Komponenten verschieden lange erhitzt. Die stärkste Gewichtszunahme zeigten die Tiere, die mit Rohdotter ernährt wurden. Bei der Weißeiverfütterung starben die Tiere sehr rasch. Bei der Verfütterung des rohen Weißeies leben die Tiere durchschnittlich etwas länger als bei den gekochten. Es wird hier mit einer gewissen Giftigkeit des Eiereiweißes gerechnet, welcher Art läßt sich nicht sagen; nach Zusatz von Eiweißzucker und Erwärmung sind die Tiere länger am Leben zu erhalten. — Bei über längere Zeit fortgesetzter Verfütterung von gekochtem Vollei stellten sich schwere trophische Störungen ein wie Haarausfall, Keratomalazie, Schleimhautentzündungen, Zurückbleiben im Gewicht und Wachstum. *W. Bayer.*

Grundsätzliche Fragen zur Ernährung des Kindes. Von *Erich Müller*. Klin. Woch. 1927. S. 1313.

Mit vorsichtiger Kritik wird die Grenzlinie unserer Kenntnisse von heute gezogen. Besonders skeptisch steht der Verf. der Vitaminfrage gegenüber und hält daran fest, daß sämtliche lebensnotwendigen Nährstoffe in die vier altbekannten Nährstoffgruppen einzureihen sind. *Kochmann.*

Gelatine bei der künstlichen Ernährung des Säuglings. Von *J. H. Heß* und *Chamberlain.*

Ernährungsversuche bei gesunden Säuglingen: 1. mit Zusatz von 10% Gelatine zur Milch-Wasser-Zuckermischung; 2. mit Zusatz von Eigelb in die Gelatine in äquikalorischer Menge. — Verfolgt wurde der Hämoglobingehalt des Blutes und die Gewichtszunahme. Hinsichtlich des Körpergewichtes zeigte sich keine wesentliche Differenz bei den beiden Ernährungsarten, hingegen zeigten die mit Gelatine ernährten eine Abnahme des Hämoglobins, während bei Zufuhr von Eigelb das Hämoglobin zunahm.

Schiff-Berlin.

Milchsäuremilch als Säuglingsnahrung. Von *J. A. Stephen* und *Walker.* Nacet 1927. 2. 63.

Beobachtungen an 50 Säuglingen. Gute Resultate. Die Anwendung der Milchsäuremilch als Dauernahrung wird befürwortet. *Schiff*-Berlin.

Buttermilchersatz bei Ernährungsstörungen des Säuglings. Von *K. H. Tallermann.* Arch. of dis. of childhood. Vol. 2. Nr. 9. 1927. 100.

Milchsäuretrockenmilch ist ein guter Ersatz für Buttermilch. Sie gibt dieselben Resultate, ist einfacher und billiger in der Herstellung und hat dieselbe Phosphor- u. Pufferungskurve als die Buttermilch. *Schiff*-Berlin.

Lactatstoffwechsel des Kindes und Milchsäuremilch. Von *M. H. Brahdy.* Amer. Journ. dis. of childr. Vol. 33. Nr. 3. 1927. 451.

Die Vermutung, daß die gute therapeutische Wirkung der Milchsäuremilch mit dem Lactat zusammenhängt, konnte nicht bestätigt werden. Der Milchsäuregehalt des Blutes nach Zufuhr von Milchsäuremilch verhält sich genau so, wie nach einer gewöhnlichen Milchmahlzeit. *Schiff*-Berlin.

Das Säure-Basengleichgewicht im Blute bei mit süßer Milch und mit Milchsäuremilch ernährten Kindern. Von *Dan C. Darrow.* Amer. Journ. dis. of childr. Vol. 33. 1927. 385.

Bei Milchsäuremilch keine Veränderung im CO_2, Cl, Gesamtbasen und Milchsäuregehalt des Blutes. Durch die Milchsäuremilch wird also das Säurebasengleichgewicht nicht gestört. *Schiff*-Berlin.

Ernährung der Mutter und Hämorrhagien der Neugeborenen. Von *C. M. Moore* und *J. Brodie.* Amer. journ. dis. childr. Vol. 34. 1927. S. 52.

Verff. fanden im Tierversuch, daß B-Vitaminarme Nahrung oft Blutungen veranlaßt. Bei B-armer Ernährung der Muttertiere kommt es entweder zum Abortus, oder die neugeborenen Tiere verenden gleich nach der Geburt oder in der Laktationszeit. Die Tiere gehen unter hämorrhagischen Erscheinungen zugrunde. Verff. fanden, daß das trächtige Muttertier einen viermal höheren Vitaminbedarf hat als im Normalzustand. In einem Falle von Hämorrhagie eines Neugeborenen ergab sich, daß die Mutter während der Gravidität eine B-arme Kost zu sich nahm, auch war der Bedarf an C-Vitamin nicht gedeckt. Beim Kinde fehlten aber die Erscheinungen des Skorbuts und C-Zufuhr konnte am Krankheitsbild nichts ändern. Die Sektion des Kindes ergab Veränderungen, wie man sie bei der Beri-Beri findet. *Schiff*-Berlin.

Zur biologischen Auswertung von Vitaminpräparaten. Von *Walter Gelen*, Pharmakol. Instit. Erlangen. D. m. W. 1927. Nr. 8.

Das Vitaminpräparat „Jemalt“, welches Lebertran in wirksamer trockener Form und A-, B- und C-Vitamin enthalten soll, wurde in Tierversuchen geprüft. In großen Dosen gegeben, konnte bei Ratten Xerophthalmie nicht verhindert und Gewichtsanstieg nicht erreicht werden. Bei Tauben trat Beriberi auf, bei Meerschweinchen Skorbut. Es wird geschlossen, daß im „Jemalt“ der Lebertran seine wichtigsten Eigenschaften eingebüßt hat und daß das Präparat B-Vitaminarm ist. *W. Bayer.*

Die Beziehungen des Cholesterins zum Vitamin D. Von *O. Rosenheim* und *Webster*. Bioch. journ. Vol. 21. Nr. 1. 1927.

Wird das aktivierte Cholesterin getrennt, so ergibt sich, daß mindestens 99,9% des bestrahlten Cholesterins inaktiv geblieben ist. Dabei ist gleichgültig, ob die Bestrahlung nur einige Minuten oder mehrere Stunden gedauert hat. Oxydation der OH-Gruppe des Cholesterins, oder die Substitution durch Cl, läßt keine Aktivierung mehr zu. Phytosterine konnten nicht aktiviert werden, ebensowenig das Stigmasterin. Nicht aktivierbar ist ferner ein Isomer des Cholesterins, das Allocholesterin (Windaus). Intensive Reinigung des Cholesterins (mit der Dibromid-Methode) macht das Cholesterin inaktivierbar. Das Provitamin D kann nicht das Cholesterin sein, sondern ein Verunreinigungsprodukt des Cholesterins.

Schiff-Berlin.

Die Muttersubstanz des Vitamin D. Von *O. Rosenheim* und *Webster*. Biochem. Journ. Vol. 21. Nr. 2. 1927.

Gereinigtes Cholesterin und Phytosterin lassen sich durch Ultraviolettlicht nicht aktivieren. Die aktivierbare Substanz ist das Ergosterin, das als Verunreinigung im Cholesterin schätzungsweise in einer Menge von 1: 2000 vorkommt. Tägliche Dosen Ergosterin in einer Menge von 1/10 000 mg heilen und verhüten im Tierversuch die Rachitis. Die Muttersubstanz des Vitamin D ist das Ergosterin bzw. ein höheres ungesättigtes Sterin von ähnlicher Konstitution, das durch die Bestrahlung in das Vitamin D übergeführt wird. *Schiff*-Berlin.

Geht das D-Vitamin in die Milch über? Von *Mc Collum, Simmonds* und *Becker* und *Shipley*. Amer. journ. dis. child. Vol. 33. 1927. S. 230.

Das häufige Vorkommen von Rachitis auch bei Brustkindern spricht dafür, daß ihnen mit der Muttermilch nicht genügend D-Vitamin zugeführt wird. — Die Tierversuche der Verff. ergaben, daß, wenn den Muttertieren während der Gravidität und in den ersten zwei Wochen der Laktation Lebertran in entsprechenden Mengen verfüttert wird, daß die jungen Tiere dann bis zu einem gewissen Grade gegen Rachitis geschützt sind. Das Vitamin D geht also in die Muttermilch über. Wenn das Muttertier mit einer entsprechenden, aber D-Vitaminarmen Kost gefüttert wird, so fällt der Schutz für die jungen Tiere weg. *Schiff*-Berlin.

Die Rachitis und ihre Beziehungen zum Ergosterin. Von *F. Holtz*. Chem. Labor. Göttingen. D. m. W. 1927. Nr. 17.

Kurze Zusammenfassung über die Ergebnisse der Forschung nach dem antirachitischen Faktor. Während noch im Vorjahre das Cholesterin als das

Provitamin, das antirachitische Prinzip angesehen wurde, ist jetzt sichergestellt, daß die im Cholesterin immer vorhandene „Verunreinigung", nämlich das Ergosterin als Provitamin anzusprechen ist. Alle Stoffe, die durch Bestrahlung antirachitische Eigenschaften erlangen, enthalten diesen Verwandten des Cholesterins. Das Ergosterin besitzt nach Einwirkung ultravioletter Strahlen antirachitische Fähigkeit. 1—2 mg pro Tag genügen bei Ratten prophylaktisch und therapeutisch. Der physiologische Wirkungsmechanismus ist noch vollständig ungeklärt. *W. Bayer.*

Die antirachitische Wirksamkeit von bestrahltem Cholesterin, Ergosterin und ähnlichen Substanzen. Von *A. F. Heß.* Journ. amer. med. ass. 89, 337. 1927.

Bestrahlte Nahrungsstoffe behalten ihre antirachitische Wirksamkeit ca. 6 Monate lang. Bestrahltes Cholesterin wirkt antirachitisch und steigert die Wirksamkeit des Lebertrans. Getrocknete Gehirnsubstanz, die reich an Cholesterin ist, erwies sich nach der Bestrahlung als antirachitisch wirksam. Aktiviert wird im Cholesterin das beiliegende Ergosterin. Eine erhebliche antirachitische Wirksamkeit zeigt die bestrahlte Hefe.

Schiff-Berlin.

Verunreinigung als Faktor bei der Aktivierung des Cholesterins mit Ultraviolettstrahlen. Von *A. F. Heß* und *Windaus.* Proc. Soc. exp. Biol. and med. 1927. XXIV. 369.

Ein durch wiederholtes Umkristallisieren gereinigtes Cholesterin konnte nicht aktiviert werden. Dies führt zu dem Gedanken, daß vielleicht nicht das Cholesterin selbst, sondern gewisse mit dem Cholesterin eng verbundene Verunreinigungen durch die Bestrahlung aktiviert werden.

Schiff-Berlin.

Aktivierung des Ergosterols durch Ultraviolettbestrahlung. Von *A. F. Heß* und *Windaus.* Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1927. XXIV. 461.

Das aus Hefe hergestellte Ergosterol ist ein optisch aktives Sterin mit drei Doppelbindungen und einem Hydroxylradikal. Nach halbstündiger Bestrahlung wurde die Substanz in Leinsamenöl suspendiert und Ratten verfüttert. Sie erwies sich bereits in einer Menge von 0,003 mg pro die als wirksam, während die wirksame Menge von bestrahltem Cholesterol 1 mg beträgt. *Schiff*-Berlin.

Klinische Erfahrungen mit dem neuen Rachitisheilmittel von Windaus-Heß. Von *Gertrud Prinke.* Klin. Woch. 1927. S. 1644.

Säuglinge, die sich klinisch, blutchemisch und röntgenologisch als rachitisch erwiesen, wurden mit 1 $^0/_{00}$ iger Ergosterin, teilweise in Paraffinum liquidum, teilweise in Ol. oliv. gelöst, behandelt. Das Ergosterin war durch Bestrahlung aktiviert. Kontrollfälle wurden mit inaktivem Ergosterin behandelt. Dosis: 2—4 mg. Erfolge gut. Die Craniotabes verschwand innerhalb von 10 Tagen. Röntgenologisch deutliche Heilungssymptome nach 2—3 Wochen. Kein deutlicher Einfluß auf Spasmophilie und Anämie. Keine unangenehmen Nebenerscheinungen. Bei Erschöpfungszuständen nach schweren Krankheiten älterer Kinder mit 5—6 mg sichtliche Besserung des Allgemeinzustandes. Die Zahl der behandelten Fälle im Ganzen zu gering, um weitgehende Schlußfolgerungen zu rechtfertigen. *Kochmann.*

Antirachitische Wirksamkeit bestrahlter Milch. Von *Supplee* und *Dow*. Amer. journ. dis. childr. 34. 1927. 364.

Durch die Bestrahlung, gute Technik vorausgesetzt, werden die Vitamine A und C nicht zerstört. Die antirachitische Wirksamkeit von bestrahlter Milch hält sich mehrere Monate hindurch. *Schiff*-Berlin.

Die Behandlung rachitischer Säuglinge mit Eierlebertran „Ossin". Von *Irma Paasch*. Klin. Woch. 1927. S. 2407.

Gute Erfolge an elf Säuglingen während des Winters. Nur klinische Kontrolle. *Kochmann.*

Über den Einfluß des ultravioletten Lichtes auf den C-Vitamingehalt der Milch. Von *A. Hottinger*. Klin. Woch. 1927. S. 1793.

Meerschweinchenversuche. Für den Skorbutschutz eines ausgewachsenen Tieres ist tägliche Zufütterung von 50—100 ccm roher Wintermilch zur Haferheukost notwendig. Trockenmilch (Guigoz) hat denselben Vitamin-C-Gehalt wie Rohmilch, verliert ihn aber durch langes Lagern. Edelweißtrockenmilch enthält wenig, Nestlemilch und hochsterilisierte Frischmilch überhaupt kein C-Vitamin. Höhensonnebestrahlung und kurzes Aufkochen beeinträchtigt den C-Vitamingehalt der Trockenmilch Guigoz (gezuckert) nicht. Auch das antirachitische Vermögen wird durch Aufkochen nicht beeinflußt. *Kochmann.*

Buchbesprechungen.

Psychologie des Kindes zwischen vier und sieben Jahren. Von *Wilh. Rasmussen*. Aus dem Dänischen übersetzt von *Albert Rohrberg*. Leipzig 1925. Felix Meiner Verlag.

Beobachtet wurden die beiden Töchter des Verf. Die Darstellung ist ungewöhnlich fesselnd, was auch dadurch erreicht wird, daß nicht die alte Tagebuchform gewählt wird, sondern bestimmte Fragestellungen monographisch behandelt werden. Das Kapitel „Weltbild des Kindes" enthält sehr interessante Aufzeichnungen über die Vorstellungen, die sich das Kind von Religion und vom Tode macht, Erfahrungen, aus denen pädagogische Konsequenzen zu ziehen wären. Wichtig sind auch die Erfahrungen, die bei der Prüfung der Begabung mit den Binet-Linon-Tests und einigen vom Verf. ausgearbeiteten gemacht wurden. Es zeigte sich, daß die Unterschiedsfragen besser beantwortet wurden, wenn man Modelle oder Bilder der Gegenstände exponiert, als wenn man nach den Gedächtnisinhalten vergleichen läßt. Im allgemeinen wird der Wert der künstlichen Prüfungen nicht so hoch geschätzt wie die tägliche Beobachtung des kindlichen Benehmens. Die Darstellung ist so allgemeinverständlich gehalten, daß man das Buch auch gebildeten Eltern empfehlen kann. *P. Karger.*

Die Persönlichkeit des dreijährigen Kindes. Von *Elsa Köhler*. Leipzig 1926. Verlag S. Hirzel.

Die geistige Entwicklung des dreijährigen Kindes wird mit den Methoden der modernen Strukturpsychologie untersucht; dadurch erhält dieser Ausschnitt aus einer Kinderbiographie eine besondere Note, so daß

die Darstellung nach vielen Richtungen neue Aufschlüsse gibt. Im Gegensatz zu ähnlichen Arbeiten der Literatur handelt es sich hier nicht um die fortlaufende Beobachtung eines eigenen Kindes, sondern um Untersuchungen, die an fremdem Kinde zu verschiedenen Zeiten mit mehrfachen Pausen vorgenommen wurden. Es ergibt sich, daß die Entwicklung der psychischen Teilleistungen nicht gradlinig fortschreitet, sondern auf einzelnen Gebieten Stillstände und sogar Verluste erworbener Fähigkeiten zeigt, was offenbar im Bereiche des Normalen liegt. Besonders auffallend zeigt sich dieser Vorgang in der Entwicklung des sozialen Verhaltens, wobei sich Gelegenheit ergibt, das Entstehen der Eifersucht zu studieren. Verf. hält sich bewußt von der psychoanalytischen Methode fern, wenn sie Fehlleistungen deutet, und das erscheint uns als weiterer Vorteil dieses Buches, das den Kinderärzten zu eingehendem Studium warm empfohlen werden kann.

P. Karger.

Nasen- und Halskrankheiten und ihre Beziehungen zur Heilpädagogik. Von *Fr. Fremel.* Halle a. S. 1927. C. Marhold Verlag.

In dieser Sammlung „Heilpädagogik und Medizin" die von *W. Eliasberg* herausgegeben wird, ist beabsichtigt, den Heilpädagogen medizinisches Wissen in dem Umfange zu vermitteln, wie es für ihren Beruf nötig ist. Bei der Betrachtung des vorliegenden Heftes kann man den Eindruck nicht los werden, daß hier vielleicht des Guten zuviel getan ist, denn so eingehendes Wissen um die Anatomie der oberen Luftwege ist wohl für die in der Heilpädagogik tätigen Lehrer nicht erforderlich, wenn auch die Darstellung recht flüssig und im besten Sinne gemeinverständlich ist. Daß durch die Hypertrophie der Rachenmandel die Menschen „in eine ganz bestimmte Entwicklungsrichtung gedrängt werden", wird man als Pädiater nicht unterschreiben können, wie überhaupt die Folgen dieser Veränderung in dem Buche etwas überschätzt zu sein scheinen. Von diesen kleinen Ausständen abgesehen, ist das Heft aber für den beabsichtigten Zweck sehr zu empfehlen. *P. Karger.*

Führer durch das private Unterrichts- und Erziehungswesen Deutschlands. Herausgegeben vom *Reichsverband deutscher freier Unterrichts- und Erziehungsanstalten.* Berlin 1927. Verlag Ullstein.

Das Buch enthält vorwiegend Anzeigen von privaten Anstalten. Es kann keinen Anspruch erheben, ein Führer auf diesem Gebiete zu sein, weil man sehr gute und bekannte Institute vermißt, die keine Annoncen eingesetzt haben und deren Besitzer nur in einem nach Provinzen geordneten Mitgliederverzeichnis des Verbandes zu finden sind. Besonders dürftig sind dabei die heilpädagogischen Anstalten behandelt, während die konfessionellen evangelischen und katholischen Anstalten in sehr großer Zahl aufgeführt sind. Über das Wesen der verschiedenen Bildungsinstitute geben kurze Einleitungen allgemeine Auskunft. Das Buch ist innerhalb der dargestellten Grenzen als Nachschlagewerk zu benutzen; es wäre zu wünschen, daß der Verband in späteren Auflagen daraus einen objektiven Führer durch das deutsche Bildungswesen gestaltet.

P. Karger.



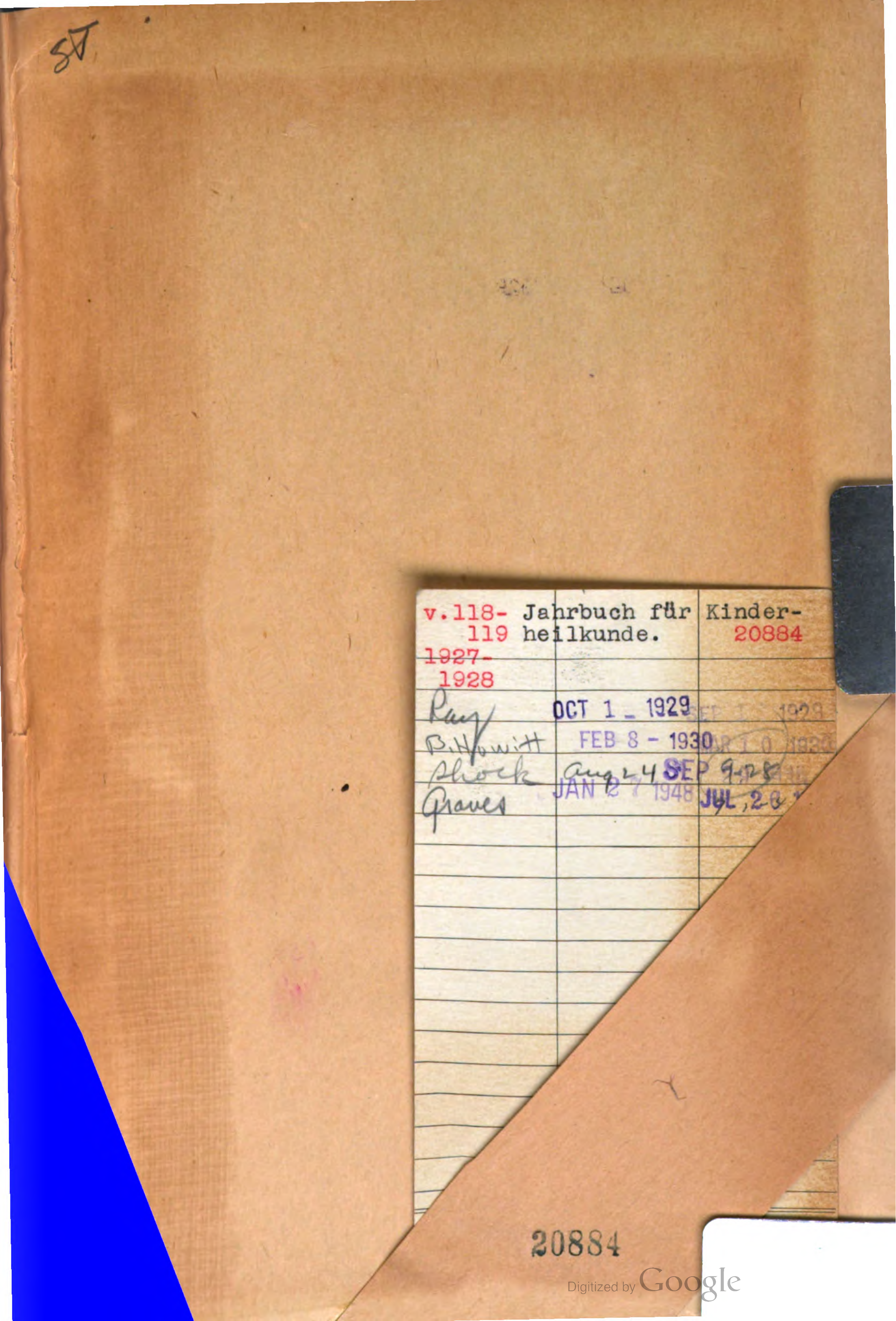
Sachregister.

Die **fett** gedruckten Zahlen bezeichnen Originalartikel.
Bz. = Buchanzeigen. P. = Personalien.

Namenregister.

Die fett gedruckten Zahlen bezeichnen Originalartikel.





v.118-119 1927-1928 Jahrbuch für Kinderheilkunde. 20884
OCT 1 _ 1929
FEB 8 - 1930
JAN 2 7 1948
20884

